

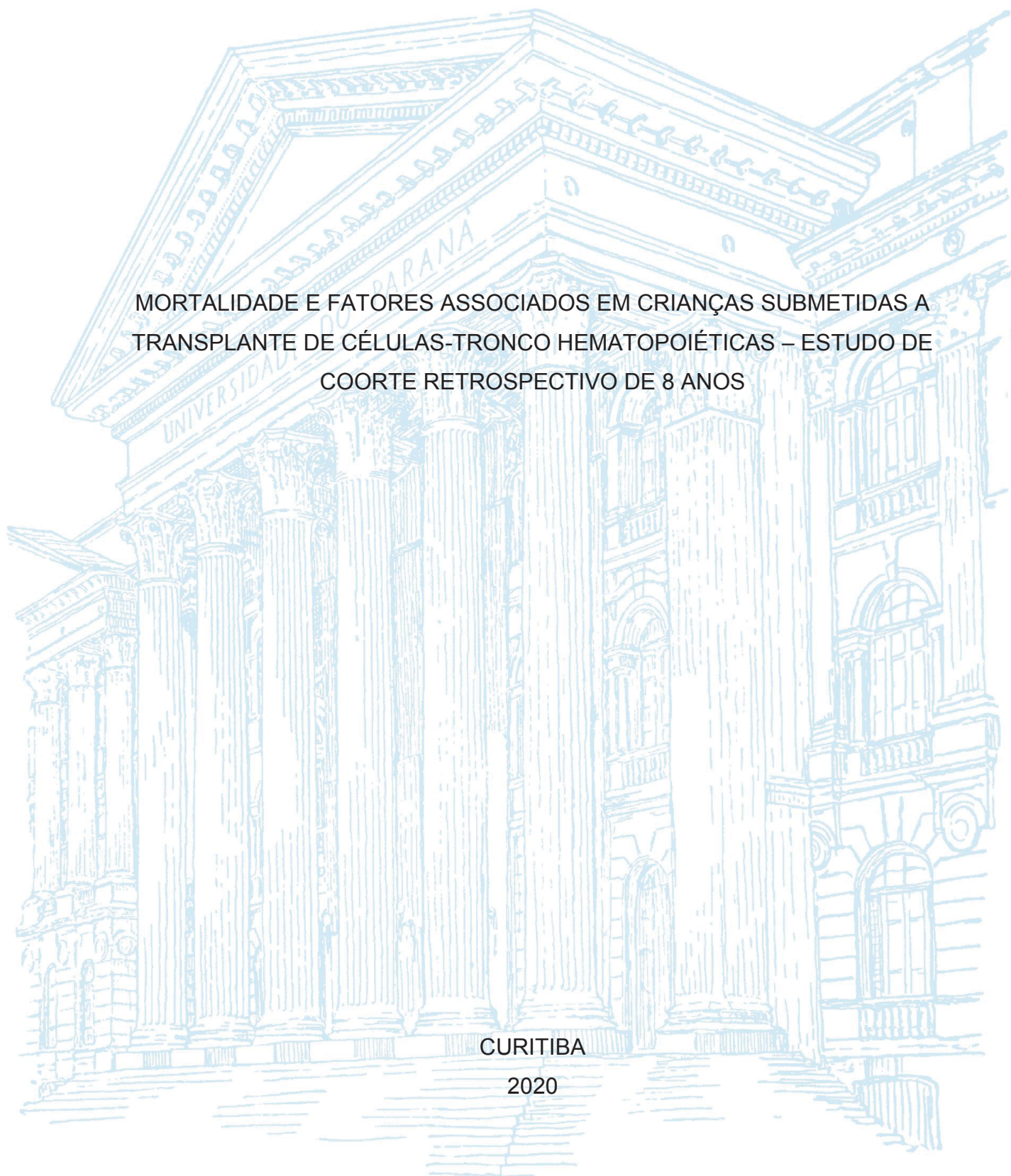
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TYANE DE ALMEIDA PINTO JARDIM

MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS – ESTUDO DE  
COORTE RETROSPECTIVO DE 8 ANOS

CURITIBA

2020



TYANE DE ALMEIDA PINTO JARDIM

MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS A  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS – ESTUDO DE  
COORTE RETROSPECTIVO DE 8 ANOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Mara Raboni  
Coorientador: Prof. Me. Giovanni Luis Breda

CURITIBA

2020

J37 Jardim, Tyane de Almeida Pinto  
Mortalidade e fatores associados em crianças submetidas a transplante de células-tronco hematopoiéticas : estudo de coorte retrospectivo de 8 anos [recurso eletrônico] / Tyane de Almeida Pinto Jardim. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sonia Mara Raboni

Coorientador: Prof. Me. Giovanni Luis Breda

1. Transplante de células- tronco hematopoiéticas.  
2. Transplante homólogo. 3. Infecções. 4. Pediatria. I. Raboni, Sonia Mara. II. Breda, Giovanni Luis. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: QU 325



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **TYANE DE ALMEIDA PINTO JARDIM** intitulada: **Mortalidade e fatores associados em crianças submetidas a transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte retrospectivo de 8 anos.**, sob orientação da Profa. Dra. SONIA MARA RABONI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 21 de Agosto de 2020.

Assinatura Eletrônica

21/08/2020 18:18:13.0

SONIA MARA RABONI

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

21/08/2020 14:39:18.0

CARMEM MARIA SALES BONFIM

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

31/08/2020 10:01:38.0

CLARISSE MARTINS MACHADO

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Dedico este trabalho às crianças, indivíduos de olhar e coração naturalmente puros e inocentes. Pequenos guerreiros que, diante de uma adversidade, demonstram força e vontade de viver incríveis frente à sua tão pouca idade. De forma especial, dedico à minha sobrinha Lívia, ser humano iluminado, que tanto me ensina desde que chegou a este mundo.



## AGRADECIMENTOS

Agradecer... sempre!

Ao finalizar uma etapa importante, é chegado o momento de agradecer a tantas pessoas e experiências vividas nos últimos anos. Agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para minha evolução pessoal e profissional.

Inicialmente, agradeço a **Deus**, pela vida e maravilhosas oportunidades com que me presenteia todos os dias.

À minha **família e amigos**, por torcerem e vibrarem a cada conquista e sempre entenderem minha ausência física em tantos momentos especiais. Especialmente agradeço a meus pais, **Luiza e Tiago**, pela vida e valores ensinados, por sempre me estimularem a estudar e investir em meu crescimento profissional, embora isso muitas vezes nos custasse enfrentar longos períodos de saudade.

Ao meu querido marido e companheiro de vida, **Bruno**, pelo apoio, incentivo e paciência durante a realização desta pesquisa. Muito obrigada por sempre me fazer acreditar que posso ser melhor do que imagino.

À minha irmã **Luane** e minhas lindas sobrinhas **Lívia e Aurora** – exemplos de ternura e alegria em minha vida.

Aos meus amados avós, **Josefa** (*in memoriam*), **João** (*in memoriam*), **Gonçala** (*in memoriam*) e **Valentim** (*in memoriam*), que apesar do convívio precocemente interrompido, sempre demonstravam orgulho frente às minhas conquistas. Agradeço por sempre estimularem que eu me dedicasse aos estudos.

Aos mestres com quem tive a honra de aprender e conviver desde a graduação em Medicina, que com seus exemplos de dedicação ao ensino e à pesquisa, despertaram em mim a sede de conhecimento e a necessidade de ampliar horizontes e alçar vôos mais altos. Com carinho, agradeço aos queridos professores **Dra. Adriana Daumas, Dr. Marcus Barros, Dra. Silvana Benzecry, Dr. Alexandre Miralha, Dr. Cristiano Paiva e Dr. Cleinaldo Costa**.

Agradeço também àqueles que me “abriram as portas” do Hospital de Clínicas da UFPR, **Dra Debora Chong e Dr Rubens Cat**, para um estágio acadêmico ainda antes da Residência Médica. Os anos de Pediatria e Infectologia Pediátrica me trouxeram um crescimento incomparável, e o convívio diário com pessoas inspiradoras, que me ensinaram muito além da prática clínica e estimularam que eu seguisse adiante no caminho da Pós-Graduação. Por isto, agradeço a **Dr. Tony**

**Tahan, Dra. Andrea Rossoni, Dra. Tatiane Hirose, Dr. Felipe Tuon, Dra. Monica Gomes, Dra. Clea Ribeiro, Dra. Marion Burger, Dr. Hugo Morales, Dr. Flavio Telles, Dr. João França, Dra. Maria Cristina, Dra. Betina Mendez e Dr. Bernardo Almeida.**

A jornada na Pós-Graduação foi iniciada com o trabalho de conclusão da Residência Médica em Infectologia Pediátrica, idealizado e orientado pelo **Dr. Giovanni Breda**, um grande amigo e mestre, que me apresentou o mundo das infecções em pacientes transplantados e que honrosamente coorienta este trabalho. Agradeço pela confiança em mim depositada e por estimular seus residentes a nunca parar de estudar. O caminho na Pós-Graduação na UFPR se encerra com a presente dissertação de Mestrado, orientada pela **Dra. Sonia Raboni**, exemplo de dedicação e estímulo ao aprendizado e crescimento contínuos. Obrigada pela paciência, por ter aceitado o desafio de orientar uma médica pediatra e por todo o ensinamento que me proporcionou durante esta caminhada. Agradeço ainda pela condução deste trabalho nos últimos meses, mesmo em meio a uma pandemia e apesar de envolvida em diversas atividades e estudos.

O desenvolvimento deste trabalho também me possibilitou aumentar os horizontes e conhecer o Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR, por meio da **Dra. Carmem Bonfim**, incansável em compartilhar informações sobre um procedimento tão complexo com uma médica completamente leiga no assunto e a quem agradeço pela confiança e por todo conhecimento compartilhado. Agradeço também aos **profissionais do serviço de TMO**, médicos, enfermeiros e nutricionistas, sempre dispostos a ajudar a esclarecer dúvidas sobre os casos e auxiliar na coleta de dados.

Durante esta trajetória, pude compartilhar o aprendizado e amadurecimento contínuos junto a **colegas de residência e de pós-graduação**, aos quais agradeço pela convivência e companheirismo.

À **Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR**, obrigada pela oportunidade de iniciar o mestrado ainda como médica residente, pela organização do programa e qualidade do ensino.

Agradeço também à **Dra. Cristina Rodrigues**, mestre querida e exemplo de profissional, que recentemente avaliou este trabalho durante a disciplina de Seminários. Obrigada pelas contribuições para a melhora desta dissertação.

Aos funcionários dos laboratórios de bacteriologia, virologia e micologia do CHC-UFPR: meu muito obrigada. Especialmente às queridas **Keite Nogueira, Gislene Kussen, Meri Nogueira, Luine Vidal, Luciane Pereira, Regielly Cogniali** e **Rosângela Pinheiro**, todas sempre prontamente disponíveis para me auxiliar durante a coleta de dados. Agradeço também aos **funcionários e colaboradores do CHC-UPFR**, pelo aprendizado gentilmente ofertado nos últimos 5 anos.

Por fim, agradeço aos **pacientes**, que embora muitas vezes não entendam exatamente o que está acontecendo durante seu tratamento, sempre nos recebem com alegria em seus leitos, mesmo após o trauma causado por um procedimento doloroso, aguardando ansiosamente o momento de retornar aos seus lares. Eles são, sem dúvidas, estímulo para que nunca deixemos de estudar.



**"Todas as pessoas grandes foram um dia crianças.  
Mas poucas se lembram disso."**

*Antoine de Saint-Exupéry*

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um recurso terapêutico importante para diversas doenças hematológicas malignas e não malignas. Este tratamento tem apresentando crescimento exponencial nos últimos anos e, na maioria dos casos, são transplantadas células de um irmão totalmente compatível com o receptor. Na ausência deste tipo de doador são realizados transplantes alogênicos de doadores não aparentados, o que aumenta o risco de desenvolvimento de complicações infecciosas ao receptor. A evolução da doença primária, falha do enxerto, infecção e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são importantes causas de morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes. O objetivo da presente pesquisa foi analisar a mortalidade relacionada ao transplante em até 100 dias após o transplante e possíveis fatores de risco associados. **Material e métodos:** Coorte retrospectiva. Foram incluídas todas as crianças transplantadas no período entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2017 e excluídas aquelas que foram submetidas ao primeiro TCTH em outro centro. **Resultados:** Foram analisados os dados de 292 indivíduos, a maioria apresentando diagnóstico de falências medulares, transplante de doador alternativo e medula óssea como fonte de células. DECH aguda foi observada em 23,6% das crianças. Infecção bacteriana foi observada em 79 pacientes (27%); 220 pacientes (75,3%) tiveram diagnóstico de infecção viral e 35 pacientes (12%) evoluíram com infecção fúngica. A mortalidade relacionada ao transplante em 100 dias foi de 5,8%. Tanto a presença de doença fúngica ( $p < 0,001$ ) quanto a de mais de uma infecção (viral e bacteriana, viral e fúngica ou bacteriana e fúngica) tiveram associação estatisticamente significativa com este desfecho ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A mortalidade relacionada ao transplante é influenciada pela fonte de células-tronco, presença de DECH aguda e por alguns tipos de infecção. Sugere-se que o manejo adequado desses fatores pode ter o potencial de melhorar as taxas gerais de prognóstico em receptores de TCTH alogênicos na população pediátrica.

**Palavras-chave:** Transplante de células-tronco hematopoiéticas; alogênico; infecção pediátrica; complicações.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an important therapeutic resource for several malignant and non-malignant hematological diseases. The treatment has shown exponential growth in recent years and, in most cases, are cells from a fully matched sibling is transplanted. In the absence of this type of donor, allogeneic transplants are performed from unrelated donors, which increases the risk of developing infectious complications in the recipient. Evolution of primary disease, graft failure, infection and graft versus host disease (GVHD) are important causes of morbidity and mortality in this group of patients. The purpose of this research was to analyze transplant-related mortality within 100 days and possible associated risk factors. **Material and methods:** Retrospective cohort. All children transplanted between January 1, 2010 and December 31, 2017 were included and those who were submitted to the first HSCT at the other center were excluded. **Results:** Data from 292 isolates were analyzed, the majority of patients diagnosed were transplanted with bone marrow failures, using alternative donors and bone marrow as the stem cell source. Acute GVHD was observed in 23.6% of children. Bacterial infection was observed in 79 patients (27%); 220 patients (75.3%) were diagnosed with viral infection and 35 patients (12%) evolved with fungal infection. The presence of fungal disease in 100 days was 5.8%. Both the presence of fungal disease ( $p < 0.001$ ) and more than one viral infection (viral and bacterial, viral and fungal or bacterial and fungal) was statistically affected with this outcome ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The prognosis in allogeneic HSCT is influenced by the source of stem cells, the presence of acute GVHD and some types of infection. We suggest that the proper management of these factors may have the potential to improve outcome after pediatric allogeneic HSCT.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation; allogeneic; pediatric infection; complications.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO TCTH EM RELAÇÃO AO DOADOR E TIPOS DE FONTES DE CÉLULAS PARA O TRANSPLANTE .....	20
FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO DO TCTH ALOGÊNICO .....	20
FIGURA 3 – NÚMERO TOTAL ANUAL DE TRANSPLANTES DE TECIDOS E CÉLULAS NO BRASIL .....	21
FIGURA 4 – NÚMERO POR MILHÃO DE POPULAÇÃO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA, POR ESTADO, DURANTE O ANO DE 2019.....	22
FIGURA 5 – TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA POR MILHÃO DE POPULAÇÃO PEDIÁTRICA, POR ESTADO, DURANTE O ANO 2019 .....	22
FIGURA 6 – RECUPERAÇÃO IMUNE APÓS TCTH MIELOABLATIVO .....	24
FIGURA 7 – INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM RECEPTORES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DE ACORDO COM AS FASES PÓS-TRANSPLANTE .....	25
FIGURA 8 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO ESTUDO .....	33
FIGURA 9 – DIAGRAMA DE VENN: DISTRIBUIÇÃO DOS EPISÓDIOS INFECCIOSOS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	37
FIGURA 10 – DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS POR LOCALIZAÇÃO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	39
FIGURA 11 – DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS POR SÍTIO E TIPO DE PATÓGENO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	40
FIGURA 12 – DISTRIBUIÇÃO DAS BACTÉRIAS MAIS FREQUENTEMENTE IDENTIFICADAS NAS ICS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	40
FIGURA 13 – DISTRIBUIÇÃO DAS BACTÉRIAS MAIS FREQUENTEMENTE IDENTIFICADAS NAS ITU EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	41

FIGURA 14 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO PRIMÁRIA PELO CMV E REATIVAÇÃO DE CMV EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	44
FIGURA 15 – PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PREEMPTIVO.....	45
FIGURA 16 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO RESPIRATÓRIA VIRAL COM DIAGNÓSTICO POR PCR DE ASPIRADO DE NASOFARINGE EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	46
FIGURA 17 – CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM E SEM INFECÇÃO VIRAL, BACTERIANA, FÚNGICA OU MÚLTIPLA .....	55
FIGURA 18 – CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM MONOINFECÇÃO E INFECÇÃO MÚLTIPLA.....	55
FIGURA 19 – DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS E A TAXA DE FATALIDADE EM CADA ANO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	56
FIGURA 20 – DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS E O DIAGNÓSTICO DE BASE DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH EM CADA ANO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	56

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS – CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	34
TABELA 2 – REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS – CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	36
TABELA 3 – IMUNOPROFILAXIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	36
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DO HOSPEDEIRO E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	41
TABELA 5 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	43
TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DO HOSPEDEIRO E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	46
TABELA 7 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO FÚNGICA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	48
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DO HOSPEDEIRO E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO FÚNGICA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	49
TABELA 9 – TAXA DE LETALIDADE EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	50
TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DO HOSPEDEIRO E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO AO DESFECHO ÓBITO EM ATÉ 100 DIAS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	51



TABELA 11 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO VERSUS ÓBITO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC- UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	53
---	----

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – DOENÇAS MALIGNAS TRATADAS COM TCTH.....	23
QUADRO 2 – DOENÇAS NÃO MALIGNAS TRATADAS COM TCTH .....	23
QUADRO 3 – DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS POR AGENTE ETIOLÓGICO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017 .....	37
QUADRO 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE ÓBITO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017.....	54
QUADRO 5 – GRUPOS DE DOENÇAS DE BASE .....	70
QUADRO 6 – CLASSIFICAÇÃO DE MUCOSITE .....	71
QUADRO 7 – ESTADIAMENTO DA DECHa POR ÓRGÃO.....	71
QUADRO 8 – GRADUAÇÃO GLOBAL DA DECHa.....	71
QUADRO 9 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PELO EBV .....	72
QUADRO 10 – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAS	– Anemia aplástica severa
ATG	– Timoglobulina
BCG	– Bacilo <i>Calmette-Guérin</i>
BU	– Bussulfano
CHC-UFPR	– Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CMV	– Citomegalovírus
CsA	– Ciclosporina
CFA	– Ciclofosfamida
CTC	– Corticoide
D+100	– Centésimo dia após o transplante
DECH	– Doença do enxerto contra o hospedeiro
DECHa	– Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
DLP-EBV	– Doença linfoproliferativa pelo Epstein-Barr vírus
EBV	– Epstein-Barr vírus
ECN	– Estafilococo coagulase negativa
EIM	– Erros inatos do metabolismo
EORTC	– Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
FLU	– Fludarabina
GN	– Gram-negativo
GP	– Gram-positivo
HHV6	– Herpes vírus humano tipo 6
HHV7	– Herpes vírus humano tipo 7
HLA	– Antígeno leucocitário humano
ICS	– Infecção primária de corrente sanguínea
IIQ	– Intervalo interquartil
IMC	– Índice de massa corpórea
ITU	– Infecção do trato urinário
LAD	– Deficiência na adesão leucocitária III
LBA	– Lavado broncoalveolar
LLA	– Leucemia linfóide aguda
LMA	– Leucemia mieloide aguda
LMC	– Leucemia mieloide crônica

LMMJ	– Leucemia mielomonocítica juvenil
MDS	– Síndrome mielodisplásica
MEL	– Melfalano
MMF	– Micofenolato mofetil
MO	– Medula óssea
MRT	– Mortalidade relacionada ao transplante
NK	– <i>Natural killer</i>
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PCR	– Reação em cadeia da polimerase
SC	– Sangue de cordão
SCID	– Imunodeficiência combinada grave
SIH	– Sistema de informação hospitalar
SNC	– Sistema nervoso central
SP	– Sangue periférico
TBI	– Irradiação corporal total
TC	– Tomografia computadorizada
TCTH	– Transplante de células-tronco hematopoiéticas
VZV	– Vírus Varicela-zóster

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	18
1.2 OBJETIVOS .....	18
1.2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 CONCEITOS .....	19
2.2 HISTÓRIA DO TCTH.....	20
2.3 O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS .....	23
2.4 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO TCTH .....	26
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	29
3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	29
3.3 ÉTICA.....	29
3.4 MEDIDAS DE DESFECHO .....	29
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS .....	34
4.2 INFECÇÃO PÓS-TRANSPLANTE .....	37
4.2.1 INFECÇÃO BACTERIANA .....	39
4.2.2 INFECÇÃO VIRAL.....	43
4.2.3 INFECÇÃO FÚNGICA.....	47
4.3 CARACTERÍSTICAS DO TCTH E LETALIDADE.....	50
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE 1.....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE 2.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 3.....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE 4.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um recurso terapêutico importante para diversas doenças hematológicas malignas (leucemias, linfomas) e não malignas (falências medulares, imunodeficiências, erros inatos do metabolismo). Tem apresentado crescimento exponencial nos últimos anos e, na maioria dos casos, para sua realização, utiliza-se um irmão totalmente compatível como receptor. Na ausência deste tipo de doador são realizados transplantes de doadores aparentados ou não aparentados, o que aumenta o risco de desenvolvimento de complicações infecciosas ao receptor, que são importantes causas de morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes (ARDURA, 2018; PASQUINI; COUTINHO, 2013; THOMAS, 2000).

O principal fator de risco individual para infecções bacterianas, fúngicas ou virais nesta população é a linfopenia e neutropenia, especialmente quando grave (contagem absoluta de neutrófilos abaixo de  $100 \text{ cél/mm}^3$ ) e prolongada (duração maior que sete dias). Além da presença de neutropenia, a quebra de barreira mucosa, como em pacientes com mucosite, o uso de corticosteroides e a presença de cateter venoso central também são considerados fatores de risco importantes para a ocorrência de infecções nestes pacientes (GROLL *et al.*, 2014).

O conhecimento dos fatores de risco e da epidemiologia das doenças infecciosas em TCTH auxilia a decisão sobre intervenções profiláticas, raciocínio diagnóstico e terapia precoce devido aos riscos diferentes para cada tipo de infecção, de acordo com o período pós-transplante (ARDURA, 2018; GROLL *et al.*, 2014; KOLINS *et al.*, 2011; MORANDO *et al.*, 2010; PASQUINI; COUTINHO, 2013).

Além da evolução da doença primária, falha do enxerto e neoplasia secundária, a presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e o diagnóstico infeccioso são fatores associados a aumento de morbi-mortalidade, o que impacta na sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH (KOLINS *et al.*, 2011; MORANDO *et al.*, 2010; PASQUINI; COUTINHO, 2013).



## 1.1 JUSTIFICATIVA

A possibilidade deste tipo de tratamento tem beneficiado inúmeros pacientes. Com o passar dos anos, houve avanços significativos na tecnologia do transplante, no cuidado e no suporte hospitalar após o procedimento, os quais impactaram diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, grande parte destas características tem sido amplamente estudada somente na população adulta. O TCTH em crianças tem suas particularidades e poucos dados são encontrados na literatura sobre estes pacientes e suas características. No Brasil, os trabalhos demonstrando dados sobre a mortalidade de indivíduos submetidos a TCTH são escassos. Neste contexto, a presente pesquisa é de grande relevância, por apresentar a experiência de um serviço de referência nacional num período de 8 anos, com pacientes pediátricos de alta complexidade. O estudo descreve a mortalidade em cem dias de crianças submetidas a TCTH alogênico no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), entre 2010 e 2017 e os fatores infecciosos associados a esse desfecho.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1

#### OBJETIVO GERAL

1.2.2 Analisar a mortalidade em até 100 dias pós-transplante de crianças submetidas a TCTH no CHC-UFPR entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2017.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência e os tipos de doenças infecciosas ocorridas no período pós-TCTH até o centésimo dia, bem como avaliar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento destas doenças;
- Descrever as características epidemiológicas gerais da amostra populacional estudada e do TCTH, incluindo, entre outros, sexo, idade, classificação de índice de massa corpórea, classificação da doença de base, tipo de doador e de condicionamento para transplante;
- Descrever e avaliar possíveis fatores de risco associados à mortalidade em 100 dias pós-transplante.

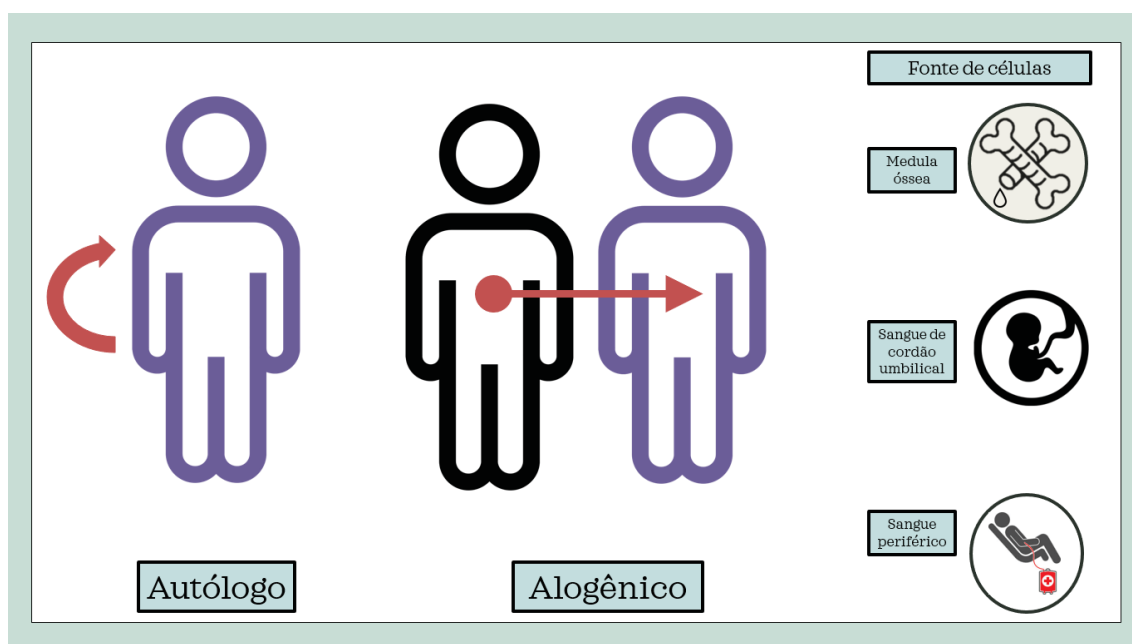
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CONCEITOS

O TCTH consiste em fornecer células progenitoras hematopoiéticas para o tratamento de patologias do sangue, sejam elas benignas ou malignas, hereditárias ou adquiridas. Estas células progenitoras podem ser encontradas não somente na medula óssea, mas também no sangue de cordão umbilical e sangue periférico, motivo pelo qual o procedimento não deve ser denominado transplante de medula óssea, mas sim transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (ARDURA, 2018; KOLINS *et al.*, 2011; PASQUINI; COUTINHO, 2013).

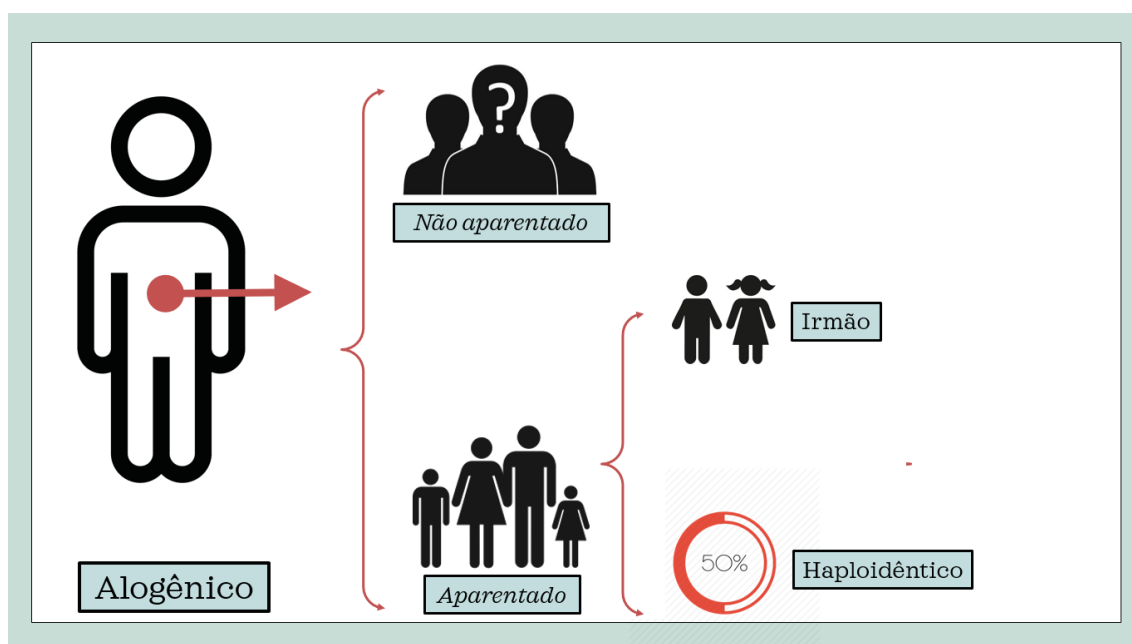
O transplante pode ser classificado como autólogo ou alogênico, como pode ser observado na FIGURA 1. No primeiro, as células infundidas durante o transplante são provenientes do próprio paciente, já carregando, portanto, a imunossupressão da doença de base. No segundo, são transfundidas células de um doador imunocompetente e a imunossupressão a que são submetidos os pacientes receptores pode levá-los a graves complicações, especialmente as infecciosas. Ainda em relação ao TCTH alogênico, se o doador for um membro da família, denomina-se aparentado, caso contrário, não aparentado, como exemplificado na FIGURA 2. O TCTH alogênico aparentado pode ser realizado através de células de irmão (imunologicamente compatível) ou outro doador aparentado haploidêntico (parcialmente compatível) (ARDURA, 2018; PASQUINI; COUTINHO, 2013). Os transplantes de doador não aparentado e haploidênticos são chamados de transplante de doador alternativo, que, comparados aos transplantes de doador irmão compatível, estão associados a maior risco de complicações. A definição da complexidade do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) possibilitou a seleção de doadores parcialmente compatível para os receptores (PASQUINI; COUTINHO, 2013; THOMAS, 2000).

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO TCTH EM RELAÇÃO AO DOADOR E TIPOS DE FONTES DE CÉLULAS PARA O TRANSPLANTE



FONTE: O autor (2020).

FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO DO TCTH ALOGÊNICO



FONTE: O autor (2020).

## 2.2 HISTÓRIA DO TCTH

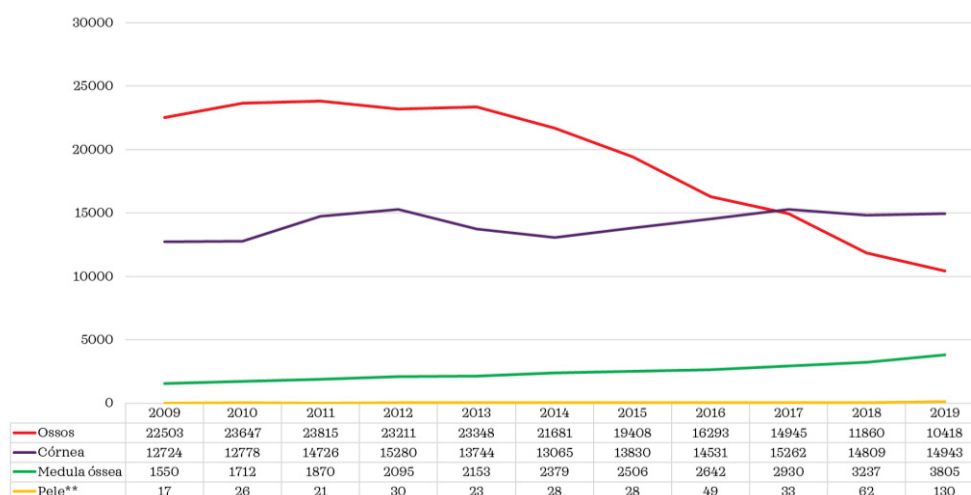
O primeiro TCTH alogênico bem sucedido foi realizado em 1968, em Mineápolis, em uma criança portadora de imunodeficiência combinada grave. Após, houve relatos de sucesso deste procedimento registrados em anemia

aplástica e leucemias. Em março de 1969, Dr. E. Donnall Thomas, em Seattle, iniciou uma série de TCTH alogênicos utilizando doadores irmãos totalmente compatíveis. Isso lhe conferiu o prêmio Nobel em Medicina em 1990. Essa possibilidade de tratamento ajudou a aumentar as taxas de sobrevivência nessa população de zero para mais de 90% (THOMAS, 2000).

O primeiro TCTH no Brasil data de 1979, no CHC-UFPR, tendo sido realizado pelos médicos Ricardo Pasquini e Eurípedes Ferreira. A partir de 1981, a possibilidade de utilização de outros doadores como alternativa aos totalmente compatíveis também possibilitou o crescimento e que a técnica fosse gradativamente aprimorada (FERREIRA *et al.*, 1985). Em 1989, Gluckman e cols. relataram o primeiro TCTH bem sucedido utilizando células-tronco do sangue de cordão umbilical (GLUCKMAN *et al.*, 1989).

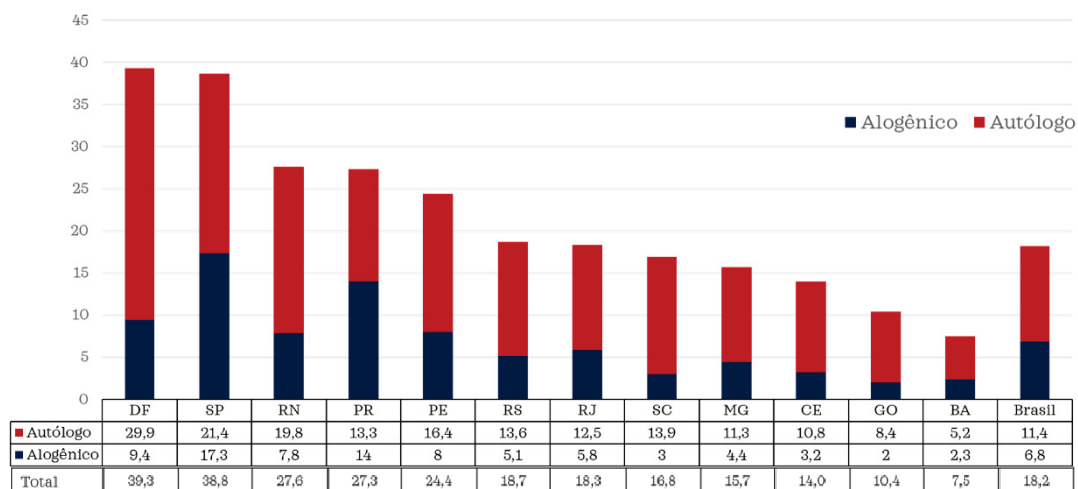
O acesso e as indicações deste tipo de tratamento se expandiram e, de acordo com os dados do Registro Brasileiro de Transplantes, o número de TCTH no Brasil aumentou de 1712 em 2010 (8,2 transplantes por milhão de pessoas) para 3805 procedimentos em 2019 (18,2 transplantes por milhão de pessoas) (FIGURA 3). Neste último ano, o estado do Paraná ficou em 4º lugar dentre os outros estados brasileiros, com total de 27,3 transplantes por milhão de habitantes (alogênicos e autólogos), ficando atrás somente do Distrito Federal, São Paulo e Rio Grande do Norte, como pode ser observado na FIGURA 4. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

FIGURA 3 – NÚMERO TOTAL ANUAL DE TRANSPLANTES DE TECIDOS E CÉLULAS NO BRASIL



FONTE: adaptado de Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2019).

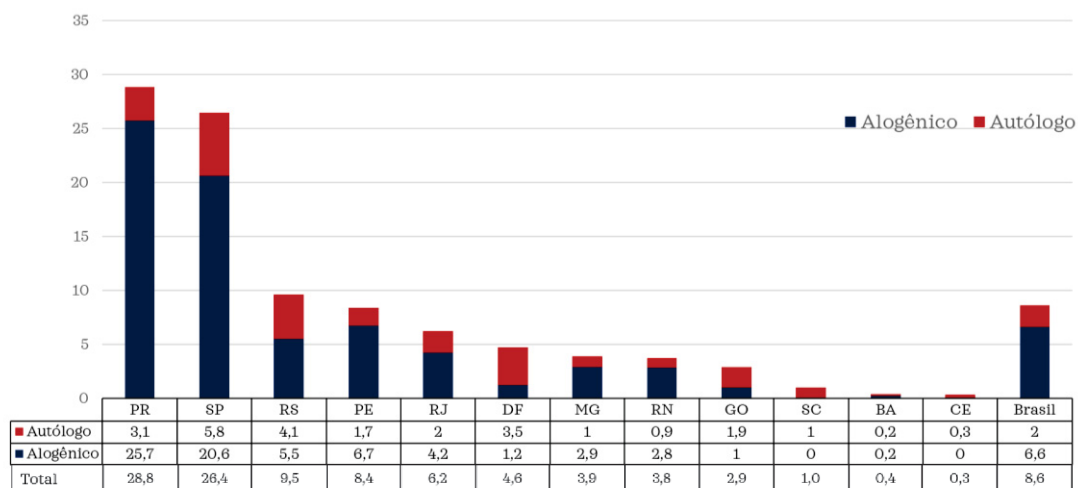
FIGURA 4 – NÚMERO POR MILHÃO DE POPULAÇÃO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA, POR ESTADO, DURANTE O ANO DE 2019



FONTE: adaptado de Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2019).

O Paraná é um dos destaques também na realização de TCTH pediátrico, como mostram os dados do ano de 2019, quando ficou em 1º lugar em número de TCTH realizados no Brasil, com 28,8 transplantes em crianças por milhão de população pediátrica, seguido do estado de São Paulo e Rio Grande do Sul (26,4 e 9,5 por milhão de população pediátrica, respectivamente). A média nacional de TCTH em crianças neste ano foi de 8,6/milhão de população pediátrica, como descrito na FIGURA 5. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

FIGURA 5 – TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA POR MILHÃO DE POPULAÇÃO PEDIÁTRICA, POR ESTADO, DURANTE O ANO 2019



FONTE: adaptado de Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2019).

## 2.3 O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Atualmente, o TCTH é alternativa terapêutica para doenças malignas e não malignas (PASQUINI; COUTINHO, 2013), como descrito nos QUADROS 1 e 2.

QUADRO 1 – DOENÇAS MALIGNAS TRATADAS COM TCTH

<b>LEUCEMIAS CRÔNICAS</b>
Leucemia mieloide crônica
Leucemia linfocítica crônica
<b>LEUCEMIAS AGUDAS</b>
Leucemia mieloide aguda
Leucemia linfocítica aguda
<b>SINDROMES MIELODISPLÁSICAS</b>
Linfomas
Linfomas não Hodgkin
Linfoma de Hodgkin
<b>MIELOMA MÚLTIPLO</b>
<b>OUTRAS HEMOPATIAS MALIGNAS</b>
<b>TUMORES SÓLIDOS</b>

Fonte: Pasquini; Coutinho (2013).

QUADRO 2 – DOENÇAS NÃO MALIGNAS TRATADAS COM TCTH

(continua)

<b>ADQUIRIDAS</b>
✓ Anemia aplástica severa
✓ Hemoglobinúria paroxística noturna
✓ Doenças autoimunes
✓ Histiocitose de células de Langerhans
<b>CONGÊNITAS</b>
<b>Doenças hematológicas</b>
✓ Anemia de Fanconi, talassemia, anemia falciforme, anemia de Blackfan-Diamond, disceratose congênita, doença granulomatosa crônica, neutropenia congênita, amegariocitose congênita
<b>Imunodeficiências</b>
✓ Imunodeficiência combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich, linfocitose hemofagocítica familiar, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Omenn, defeitos de adesão leucocitária, síndrome de Gricelli, síndrome da hiperIgM, síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X



## QUADRO 2 – DOENÇAS NÃO MALIGNAS TRATADAS COM TCTH

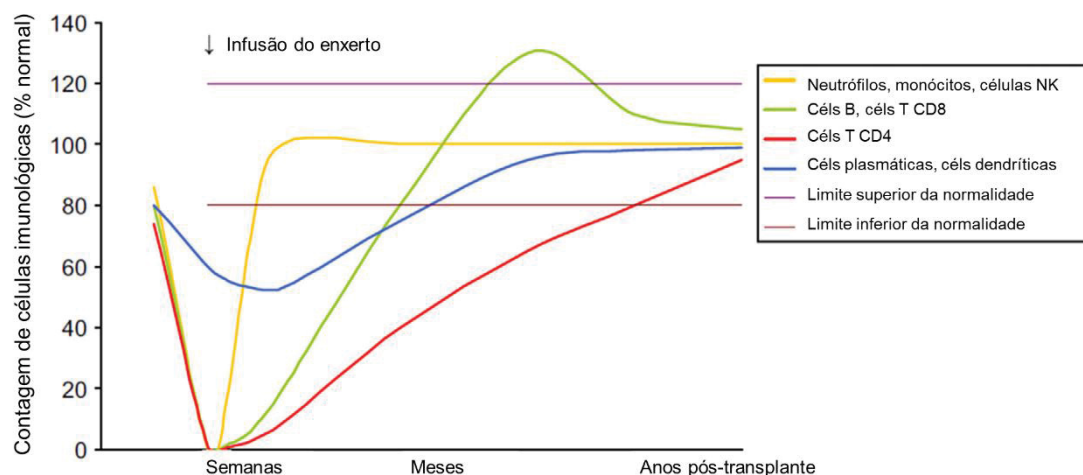
(conclusão)

Mucopolissacaridoses
✓ Síndrome Hurler, síndrome de Maroteaux-Lamy
Leucodistrofias
✓ Leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia
Osteopetrose

Fonte: adaptado de Pasquini; Coutinho (2013).

Para o procedimento de transplante, alguns cuidados devem ser realizados. Antes da infusão das células-tronco hematopoiéticas, o paciente deve receber quimioterapia, às vezes associada à radioterapia. É o chamado regime de condicionamento, que tem como objetivos induzir imunossupressão e erradicar ou reduzir a doença de base (ARDURA, 2018; PASQUINI; COUTINHO, 2013). A reconstituição imune dos pacientes transplantados geralmente é iniciada pelo neutrófilos, monócitos e células NK (*natural killer*) e em seguida pela recuperação imune quantitativa, como mostra a FIGURA 6 (ARDURA, 2018; MACKALL *et al.*, 2009; TOMBLYN *et al.*, 2009).

FIGURA 6 – RECUPERAÇÃO IMUNE APÓS TCTH MIELOABLATIVO



FONTE: adaptado de Tomblyn et al. (2009)

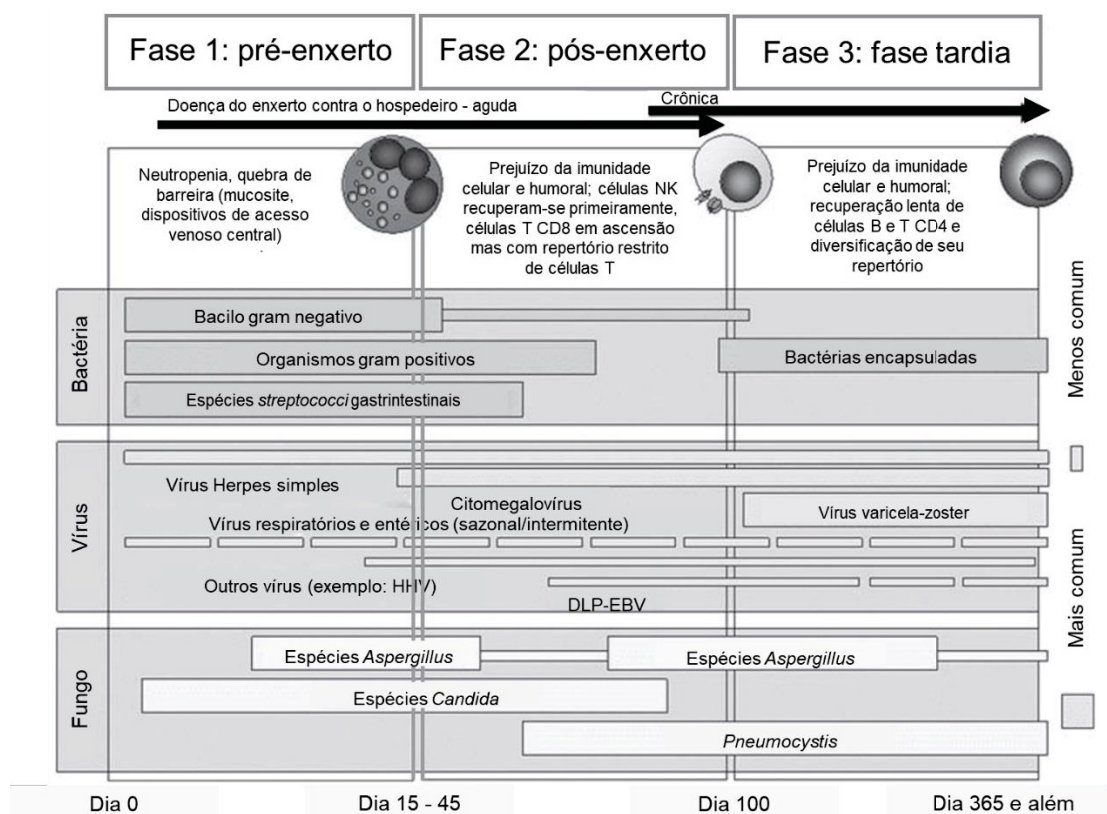
Com relação ao grau de imunossupressão, o TCTH pode ser dividido em 3 fases, que se caracterizam também por períodos de maior risco de alguns tipos de infecção, como pode ser observado na FIGURA 7 (ARDURA, 2018; MACKALL *et al.*, 2009; WINGARD; HSU; HIEMENZ, 2011):

Pré-enxerto (até 30 dias após o transplante): caracterizada principalmente pela imunossupressão causada pelo regime de condicionamento, em que o grau e a duração da neutropenia e a quebra de barreiras (lesão em mucosas, cateteres venosos) têm participação importante como fatores de risco para complicações;

Pós-enxerto (até 100 dias após o transplante): grave imunodeficiência humoral e celular do hospedeiro; período em que pode ser observada a DECHa;

Tardia (entre 100 e 365 dias após o transplante): lenta recuperação do número de linfócitos B e T CD4<sup>+</sup>; fase de vigilância e observação de DECH crônica.

FIGURA 7 – INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM RECEPTORES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DE ACORDO COM AS FASES PÓS-TRANSPLANTE



Fonte: adaptado de Mackall et al. (2009)

Diversos fatores impactam no sucesso do transplante, entre estes: idade, doença de base, tempo até o diagnóstico e abordagem terapêutica, regimes de condicionamento menos tóxicos e possibilidade de reconhecimento precoce das principais complicações relacionadas ao transplante (KOLINS *et al.*, 2011; PASQUINI; COUTINHO, 2013).

## 2.4 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO TCTH

As complicações na fase aguda (até 100 dias após o transplante) incluem DECH e infecções. Na DECH, as células do doador reconhecem o receptor como não próprio e iniciam uma reação imune que pode afetar, em sua forma aguda, pele, sistema gastrintestinal e fígado. O tratamento dessa situação envolve corticoterapia, o que aumenta a predisposição deste paciente ao desenvolvimento de infecções oportunistas (KOLINS *et al.*, 2011; PASQUINI; COUTINHO, 2013; THOMAS, 2000).

Infecções de corrente sanguínea estão associadas a maior mortalidade. Dentre os vírus, a reativação de citomegalovírus (CMV) é a infecção viral mais frequentemente associada a mortalidade pós transplante. Infecções fúngicas são associadas a pior prognóstico nessas crianças, geralmente com evolução mais tardia a depender do tipo de profilaxia utilizada (ARDURA, 2018).

A presença de infecções, sejam elas de etiologia bacteriana, viral ou fúngica, é importante causa de morbimortalidade nos pacientes submetidos a TCTH (ARDURA, 2018; KOLINS *et al.*, 2011; PASQUINI; COUTINHO, 2013).

A mortalidade relacionada ao transplante (MRT) é calculada com base nos pacientes que evoluíram a óbito após o procedimento por qualquer causa que não seja a recaída da doença. Trabalhos envolvendo dados sobre a mortalidade nessa população são escassos, e em sua maioria, retrospectivos (KOLINS *et al.*, 2011).

Hazar e cols., em estudo realizado na Turquia, avaliaram 244 crianças transplantadas entre 1998 e 2008. Do total de transplantes, 212 (86,9%) foram alogênicos e 32 (13,1%) autólogos. A MRT no centésimo dia após o transplante (D+100) observada foi de 5,4% (+/- 1,9) em doador totalmente compatível e 16,6% (+/- 4,4) em doador alternativo ( $p < 0,001$ ) (HAZAR, V *et al.*, 2012).

Nos EUA, Hierlmeier e cols. analisaram 229 crianças transplantadas entre janeiro de 2005 e dezembro de 2015 no University Children's Hospital, Foram realizados 126 transplantes alogênicos, com MRT D+100 de 1,6% e as principais complicações infecciosas foram reativação viral (26,2%),

infecção bacteriana grave/seps (8,7%) e infecção fúngica grave (3,2%) (HIERLMEIER *et al.*, 2018).

Svenberg *et al.*, analisou crianças submetidas a TCTH alogênico em dois períodos: 1992-2002 (n=188) e 2003-2013 (n=201), mostrando redução da taxa de mortalidade nos primeiros 100 dias de 9% no primeiro grupo para 5% no segundo. No período mais recente, houve maior número de pacientes com doenças não malignas, transplantes de SC e doadores alternativos em comparação ao primeiro período analisado. Em relação ao manejo clínico dos indivíduos, houve mudanças entre os dois períodos, com redução de protocolos mieloablativos, principalmente naqueles que contém irradiação corporal total, aumento dos regimes de intensidade reduzida e alteração da profilaxia de DECH (SVENBERG *et al.*, 2016).

Mais recentemente, Zaucha e cols. trouxeram resultados da análise de 10 anos consecutivos, em 4 centros pediátricos de transplante na Polônia. Este estudo retrospectivo analisou 183 crianças, encontrando MRT de 14,8% (n=27). O risco de óbito foi maior entre receptores de doador alternativo versus irmão compatível e em receptores de sangue periférico versus receptores de medula óssea (ZAUCHA-PRAŽMO *et al.*, 2019).

No Brasil, estudos sobre TCTH pediátrico são escassos. Em uma coorte realizada em Porto Alegre, publicada em 2003, a MRT no D+100 em 20 crianças submetidas a TCTH alogênico por diversas causas foi de 30%. Do total de crianças, houve diagnóstico de pelo menos uma doença infecciosa em 60% dos casos (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003). Mais recentemente, em 2010, Morando e cols. publicaram a experiência de duas instituições brasileiras, o Hospital de Clínicas da UFPR e o Hospital Amaral Carvalho – SP, com crianças de até 19 anos de idade e diagnóstico de leucemia, submetidas a TCTH entre 1990 e 2007. Encontraram MRT no D+100 de 16%, sendo as causas mais frequentes de óbito as seguintes: infecção (n=15), DECH (n=8), falha de pega (n=3) e doença veno-oclusiva (n=3) (MORANDO *et al.*, 2010).

Esta variação de dados de mortalidade se deve principalmente aos diversos tipos de pacientes incluídos em cada estudo, suas doenças de base, tipo de TCTH, idade do receptor no transplante, intervalo de tempo do diagnóstico até o transplante, regime de condicionamento utilizado e profilaxias a que o paciente foi submetido (MEARA *et al.*, 2014).

Desta forma, faz-se importante analisar os fatores associados à mortalidade associada a este procedimento, buscando implantar medidas para redução destas taxas.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Realizou-se estudo de coorte retrospectiva que incluiu crianças submetidas a TCTH no CHC-UFPR no período de 2010 e 2017. A coleta de dados foi realizada por meio de revisão de prontuários, dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do CHC-UFPR e banco de dados do Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR.

#### 3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Foram incluídos todos os pacientes com idade menor ou igual a 14 anos de idade, submetidos a TCTH no CHC-UFPR entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2017. Excluíram-se os pacientes que realizaram o primeiro TCTH em outro serviço. Pacientes que foram submetidos a mais de um transplante no CHC-UFPR tiveram apenas os dados referentes ao primeiro transplante incluídos no presente estudo.

#### 3.3 ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do CHC-UFPR, sob o seguinte número de registro na Plataforma Brasil: CAAE 78537417.7.0000.0096 (Anexo 1).

#### 3.4 MEDIDAS DE DESFECHO

Os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de cada paciente foram avaliados a partir da data do transplante, até o centésimo dia após o transplante. Quando o paciente foi submetido a um segundo TCTH antes mesmo do centésimo dia, determinou-se que a data deste segundo procedimento foi o momento final de avaliação do indivíduo, a fim de se evitar que fossem analisadas as complicações como sendo relacionadas ao primeiro transplante. Na avaliação dos pacientes que evoluíram a óbito e que foram submetidos a exame de necropsia, o resultado desta foi revisado e incluído no estudo.



Foram utilizadas as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS) para classificação do diagnóstico nutricional das crianças de acordo com Índice de Massa Corpórea (IMC) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

As doenças de base que indicaram a realização do TCTH foram classificadas em quatro grupos – doenças malignas, falências medulares, imunodeficiências e erros inatos do metabolismo (EIM). Foram agrupados os doadores em irmão compatível e outro doador alternativo (não aparentado e aparentado haploidêntico). As doenças que fazem parte de cada grupo, bem como os critérios de mucosite e de DECHa (classificada conforme os critérios definidos pelo *National Institutes of Health* – NIH(LEE *et al.*, 2015)) estão descritos no Apêndice 1.

Para a classificação de neutropenia utilizou-se a que é citada na *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia* - ECIL-4: grave, quando a contagem absoluta de neutrófilos estava abaixo de  $100 \text{ cél/mm}^3$  e prolongada, quando a duração era superior a sete dias (GROLL *et al.*, 2014). Já para mucosite, foram utilizados os critérios da OMS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

As infecções bacterianas foram definidas a partir do isolamento bacteriano em cultura de líquido estéril em pacientes com descrição de sinais e/ou sintomas de infecção e/ou que tenham recebido tratamento antimicrobiano específico para o agente isolado. Nos casos de infecção por *Clostridioides difficile*, a pesquisa de toxina positiva nas fezes de pacientes com diarreia foi considerada como critério diagnóstico. Quando o patógeno isolado em corrente sanguínea era uma bactéria habitualmente colonizante da pele (exemplo: estafilococo coagulase negativa - ECN), foi considerada infecção quando presente em mais de uma hemocultura; quando encontrado somente em amostra única, foi considerada contaminação e o dado foi excluído da análise (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). Para as demais bactérias, quando isoladas em cultura de líquido estéril, mesmo em amostra única, estas foram interpretadas como causadoras de infecção. Os casos foram avaliados conforme o agente etiológico e divididos por sítio em: infecção de corrente sanguínea (ICS), infecção do trato urinário (ITU), infecção de trato respiratório, infecção em sistema nervoso central (SNC), infecção de pele e partes moles e evento adverso vacinal (reativação de vacina do bacilo Calmette-Guérin – BCG) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Com relação às infecções virais, estas foram agrupadas de acordo com o vírus identificado por detecção laboratorial por meio de método molecular (PCR), como em casos de infecção gastrointestinal pelo rotavírus, cistite por poliomavírus BK, adenovirose disseminada e infecção respiratória viral causada por adenovírus, bocavírus, coronavírus, enterovírus, influenza, metapneumovírus, parainfluenza, rinovírus ou vírus sincicial respiratório. O diagnóstico de doença linfoproliferativa pelo vírus Epstein-Barr (DLP-EBV) foi definido de acordo com a *Sixth European Conference on Infections in Leukaemia – ECIL-6* (STYCZYNSKI *et al.*, 2016), descritos no Apêndice 1.

Reativação e infecção primária por citomegalovírus (CMV) foram diagnosticadas através de antigenemia, com tratamento preemptivo e doença pelo CMV foi definida por meio de antigenemia positiva e apresentação clínica e/ou histologia compatível. A antigenemia por CMV era realizada rotineiramente uma vez por semana para transplantes de doador irmão compatível, começando no momento da pega neutrofílica e sendo encerrada no D+100. Para transplante de doador alternativo, a antigenemia era realizada duas vezes por semana, desde a pega neutrofílica até o D+100. Para os pacientes que desenvolveram DECH, o monitoramento da reativação do CMV foi continuado individualmente. A análise por PCR foi realizada nos casos em que as amostras obtidas dos pacientes eram insuficientes para realizar a antigenemia.

As infecções fúngicas invasivas foram divididas em doenças causadas por leveduras ou fungos filamentosos. No primeiro grupo foram incluídos os pacientes com evidência de crescimento de leveduras em cultura de sítio estéril. Já no segundo grupo, os casos de aspergilose invasiva foram classificados como possível, provável ou provado, conforme os critérios da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC* (PAUW *et al.*, 2008), descritos no Apêndice 2. Para infecções por outros fungos filamentosos, como *Fusarium spp.*, foram considerados os casos de pacientes com cultura positiva ou exame micológico direto de amostra clínica sugerindo a presença de fungos filamentosos compatíveis com o agente específico e apresentação clínica. Casos de infecção fúngica não invasiva, como candidíase mucosa, não foram incluídos no presente estudo.

Todas as recomendações gerais para a prevenção de infecções bacterianas e/ou virais oportunistas foram seguidas durante o curso do tratamento, incluindo uma ampla gama de intervenções relacionadas à aplicação

de precauções de barreira, isolamento do paciente em enfermarias exclusivas, sala com pressão positiva e filtros HEPA. Todos os pacientes tinham um cateter venoso central e, durante o período neutropênico pré-enxerto, a profilaxia antibacteriana com fluoroquinolonas foi usada rotineiramente, assim como sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Antibioticoterapia empírica de amplo espectro com cefepima era prescrita se ocorresse febre durante a neutropenia, após as coletas de hemocultura, conforme indicado. Além disso, também foi utilizada profilaxia antifúngica com fluconazol, micafungina ou voriconazol assim como aciclovir para profilaxia de HSV.

As estratégias preventivas para a doença por CMV incluíram o uso de produtos sanguíneos apropriados e filtrados para pacientes suscetíveis ao CMV recebendo TCTH de um doador também suscetível. Além disso, em pacientes de alto risco, foi realizada terapia preemptiva com ganciclovir intravenoso se eles apresentassem detecção positiva de antígeno para CMV ou carga viral de CMV > 1000 cópias/mL.

A avaliação do desfecho mortalidade foi feita no trigésimo e centésimo dia pós-transplante.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha do *software Microsoft Excel 2016* e, para a análise estatística destes, foi utilizado o *software IBM SPSS Statistics*, versão 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

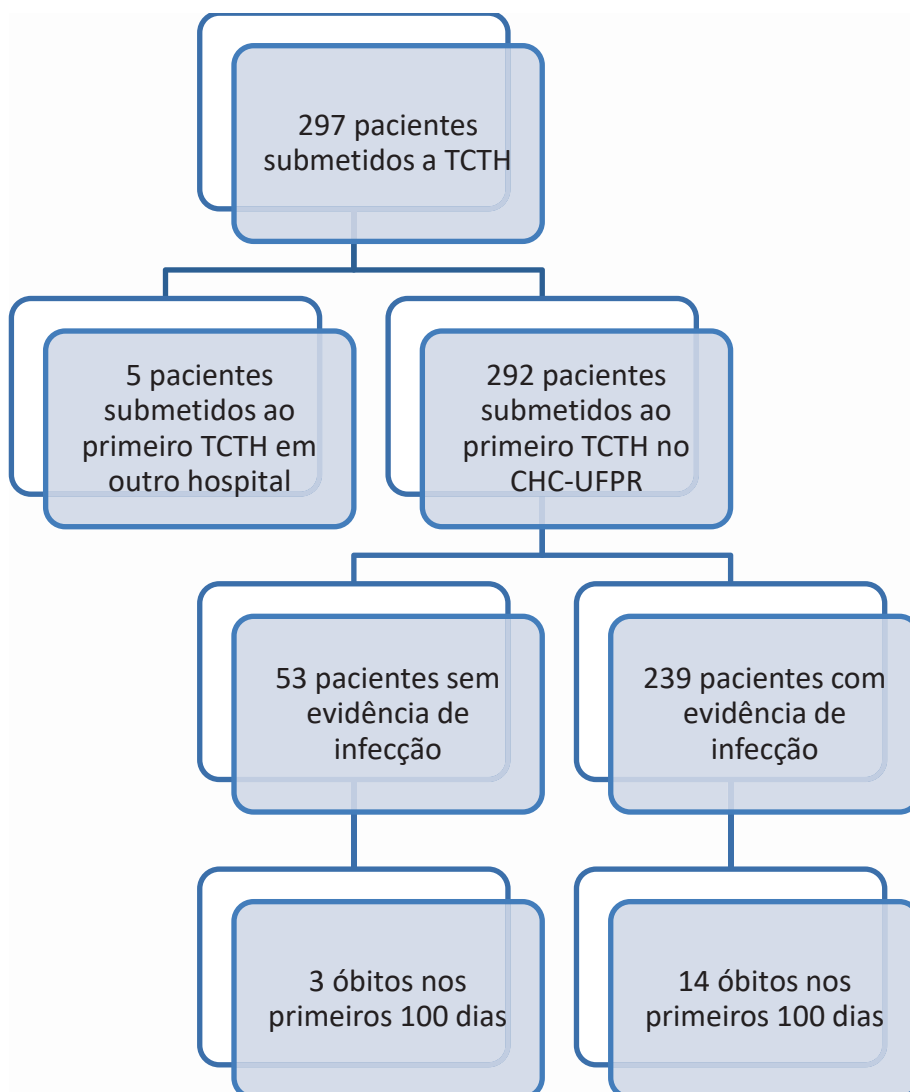
Uma análise descritiva foi conduzida para a exposição das características gerais da amostra populacional. Para as variáveis contínuas, foram providas medianas, com valores de dispersão, e números e frequências para as variáveis categóricas. Para avaliar associação aos desfechos óbito e presença de infecções, foi aplicado o teste exato de Fisher para variáveis qualitativas conforme apropriado. Variáveis quantitativas foram comparadas usando o teste *t de Student*. Um valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Foram construídas curvas de Kaplan-Meier para comparação do desfecho óbito, tipo de infecção (bacteriana, viral ou fúngica) e presença de monoinfecção ou infecções múltiplas.

## 4 RESULTADOS

Parte dos resultados foram apresentados no XXI Congresso Brasileiro de Infectologia em 2019, e recentemente publicados no periódico *Transplant Infectious Disease* (Apêndice 3). Um segundo artigo foi realizado e encontra-se em processo de submissão a outro periódico (Apêndice 4).

No período do estudo, 297 pacientes com idade menor ou igual a 14 anos foram submetidos a TCTH no Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR. Cinco pacientes foram excluídos da análise por terem realizado o primeiro transplante em outro hospital, resultando em 292 pacientes para análise, como exposto na FIGURA 8.

FIGURA 8 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS DO ESTUDO



FONTE: O autor (2020).

Legenda: TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas.

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Foram analisados os dados de 292 pacientes, entre os quais o sexo masculino foi o predominante (66,4%) e a mediana de idade dos pacientes foi de 8,1 anos (IIQ 4,0-10,7). Quanto à classificação de idade, a maioria encontrava-se nas faixas etárias de escolares e adolescentes (47,6% e 23,6%, respectivamente). A faixa de IMC predominante foi de eutrofia (58,2%).

Quando classificados com relação à doença de base, a maior parte dos pacientes apresentava diagnóstico de falências medulares (52,7%), seguido de doenças malignas (25,7%) e o tipo de transplante realizado foi, em sua maioria, não aparentado (56,8%) e de doador alternativo (77,8%). A principal fonte de células foi a medula óssea (MO), em 254 crianças (87%) e a maioria dos indivíduos foi submetida a condicionamento de intensidade reduzida (52,7%). Os demais dados descritivos podem ser observados na TABELA 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS – CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(continua)

**N = 292**

<b>Sexo, n (%)</b>	Masculino	194 (66,4)
	Feminino	98 (33,6)
<b>Idade (anos), mediana (IIQ)</b>		8,1 (4,0-10,7)
<b>Classificação de idade, n (%)</b>	Pré-escolar	50 (17,1)
	Lactente	34 (11,6)
	Escolar	139 (47,6)
	Adolescente	69 (23,6)
<b>Classificação de IMC, n (%)</b>	Baixo IMC para idade	30 (10,3)
	Eutrofia	170 (58,2)
	Sobrepeso	46 (15,8)
	Obesidade	46 (15,8)
<b>Classificação da doença de base, n (%)</b>	Doenças malignas	75 (25,7)
	Falências medulares	154 (52,7)
	Imunodeficiência	53 (18,2)
	EIM	10 (3,4)
<b>Tipo de transplante, n (%)</b>	Aparentado	126 (43,2)
	Não aparentado	166 (56,8)

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS – CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(conclusão)

**N = 292**

<b>Doador, n (%)</b>	Irmão compatível	65 (22,2)
	Doador alternativo	227 (77,8)
<b>Fonte das células do transplante, n (%)</b>	MO	254 (87,0)
	SC	34 (11,6)
	MO e SC	1 (0,3)
	SP	3 (1,0)
<b>Tipo de condicionamento, n (%)</b>	Mieloblático	138 (47,3)
	Intensidade reduzida	154 (52,7)
<b>Duração de neutropenia grave (dias), mediana (IIQ)</b>		22,0 (17-27,0)
<b>Tempo até a pega neutrofílica (dias), mediana (IIQ)</b>		20,0 (9,0-90,0)
<b>Tempo até a pega plaquetária (dias), mediana (IIQ)</b>		20,5 (8,0-415,0)
<b>Presença de mucosite, n (%)</b>		271 (92,8)
<b>Grau de mucosite, n (%)</b>	I	51 (18,8)
	II	63 (23,2)
	III	129 (47,6)
	IV	28 (10,3)
<b>Presença de DECHa, n (%) *</b>		69 (23,6)
<b>Grau de DECHa, n (%)</b>	I	16 (23,1)
	II	28 (40,6)
	III	14 (20,3)
	IV	11 (15,9)

FONTE: O autor (2020).

Legenda: IIQ, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corpórea; EIM, erros inatos do metabolismo; MO, medula óssea; SC, sangue de cordão; SP, sangue periférico; DECHa, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

\* Análise de 281 pacientes avaliáveis para DECH (Excluíram-se aqueles em que não houve pega neutrofílica (n=11).

O regime de condicionamento pode ser classificado como mieloablático ou de intensidade reduzida, a depender das drogas e doses utilizadas. No primeiro caso, as medicações são utilizadas com objetivo de destruir a medula do receptor, já no segundo, são utilizadas menos quimioterapia e radiação. O objetivo do uso de condicionamento de intensidade reduzida é diminuir as complicações, toxicidade e mortalidade relacionadas ao transplante. No entanto, o risco de rejeição ao transplante pode ser maior que no condicionamento de intensidade total (mieloablático). A imunoprofilaxia é utilizada a fim de imunossuprimir as células do doador e evitar o aparecimento de DECH. Os

regimes de condicionamento e imunoprofilaxia a que foram submetidos os pacientes estão descritos nas TABELAS 2 e 3.

TABELA 2 – REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS – CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

<b>n = 292</b>	
<b>Pacientes submetidos a condicionamento, n (%)</b>	<b>291 (99,6)</b>
BU+CFA +/- ATG	50 (17,2)
BU+CFA+MEL +/- ATG	5 (1,7)
BU+FLU +/- ATG	29 (10)
BU+FLU+ATG+CFA	2 (0,7)
BU+FLU+MEL+ATG	1 (0,3)
BU+MEL+ATG	1 (0,3)
CFA +/- ATG	36 (12,4)
CFA+ATG+TBI	31 (10,7)
CFA+FLU +/- ATG	54 (18,5)
CFA+FLU+TBI +/- ATG	28 (9,6)
CFA+TBI	23 (7,9)
FLU+ATG+TBI	22 (7,6)
FLU+MEL +/- ATG	4 (1,3)
FLU+TBI	5 (1,7)

FONTE: O autor (2020).

Legenda: BU, bussulfano; CFA, ciclofosfamida; ATG, timoglobulina; MEL, melfalano; FLU, fludarabina; TBI, irradiação corporal total.

TABELA 3 – IMUNOPROFILAXIA DA DECH EM PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

<b>n = 292</b>	
<b>Pacientes submetidos a imunoprofilaxia, n (%)</b>	<b>291 (99,6)</b>
mtx+CsA	206 (70,8)
CsA+CFA+MMF	60 (20,6)
CsA+CTC	20 (6,9)
CsA+MMF	4 (1,4)
CsA	1 (0,3)

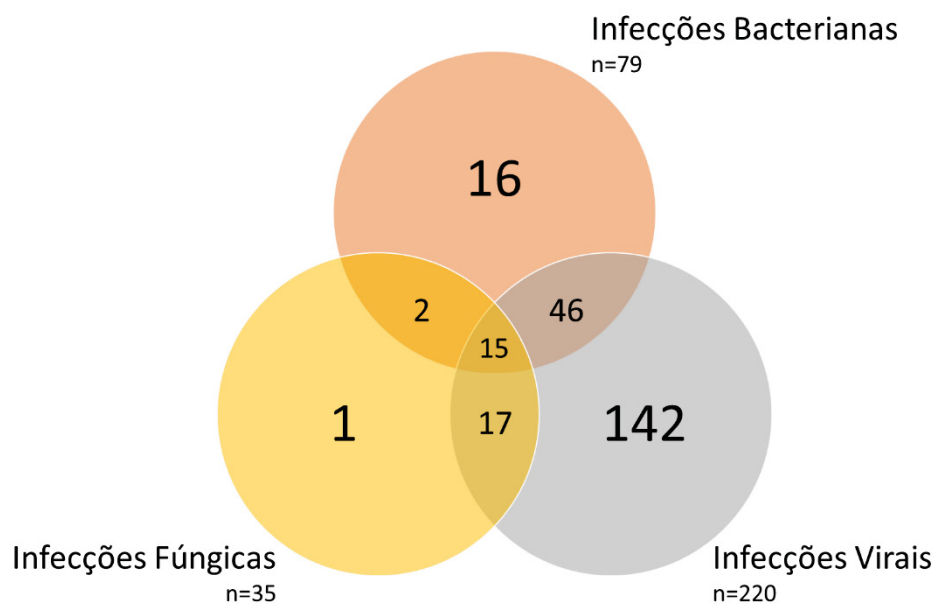
FONTE: O autor (2020).

Legenda: CsA, ciclosporina; CFA, ciclofosfamida; MMF, micofenolato mofetil; CTC, corticoide.

## 4.2 INFECÇÃO PÓS-TRANSPLANTE

Processos infecciosos ocorreram em 82% (239/292) dos pacientes, com infecções virais, bacterianas e fúngicas e presença de quadros de coinfeção, como observado na FIGURA 9.

FIGURA 9 – DIAGRAMA DE VENN: DISTRIBUIÇÃO DOS EPISÓDIOS INFECCIOSOS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

Totalizaram-se 471 episódios infecciosos, com uma média de 1,9 episódio por paciente. Destes, a maior parte foram infecções respiratórias (25%, 116/471) e os agentes virais foram os mais comumente detectados. No QUADRO 3, são descritos os diagnósticos infecciosos dos pacientes por patógeno (bactéria, vírus ou fungo).

QUADRO 3 – DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS POR AGENTE ETIOLÓGICO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(continua)

Patógeno	Todas as infecções (n=471)	Trato respiratório (n=116)	Corrente sanguínea (n=110)	Trato urinário (n=17)	Outra infecção (n=228)
<i>Clostridium difficile</i>	7	0	0	0	7
<i>Acinetobacter sp</i>	7	0	7	0	0



QUADRO 3 – DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS POR AGENTE ETIOLÓGICO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(conclusão)

Patógeno	Todas as infecções (n=471)	Trato respiratório (n=116)	Corrente sanguínea (n=110)	Trato urinário (n=17)	Outra infecção (n=228)
<i>Corynebacterium sp</i>	4	1	3	0	0
<i>Enterobacter species</i>	2	0	1	1	0
<i>Enterococcus species</i>	23	2	13	7	1
<i>Escherichia coli</i>	10	0	5	5	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0	2	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1	2	0	0
<i>Rothia mucilaginosa</i>	4	1	3	0	0
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	28	1	25	2	0
<i>Staphylococcus aureus oxacilina sensível</i>	3	0	3	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	0	6	0	0
<i>Streptococcus species</i>	18	1	15	2	0
Outros GP	1	0	1	0	0
Outros GN	6	0	6	0	0
HHV6	10	7	0	0	3
HHV7	1	1	0	0	0
VZV	3	0	0	0	3
HSV	7	2	0	0	5
Poliomavírus BK	4	0	0	0	4
Rotavírus	4	0	0	0	4
EBV	2	0	0	0	2
CMV	195	0	0	0	195
Vírus respiratórios	77	77	0	0	0
Adenovírus	8	0	8	0	0
<i>Aspergillus sp.</i>	24	22	0	0	2
<i>Candida sp.</i>	7	0	7	0	0
<i>Fusarium sp.</i>	3	0	1	0	2
<i>Rhodotorula minuta</i>	1	0	1	0	0
<i>Trichosporon asahii</i>	1	0	1	0	0

FONTE: O autor (2020).

Legenda: GP, gram-positivos; GN, gram-negativos; HHV6, Herpes vírus humano tipo 6; HHV7, Herpes vírus humano tipo 7; VZV, vírus varicela-zóster; HSV, Herpes simplex vírus; EBV, Epstein-Barr vírus; CMV, citomegalovírus.

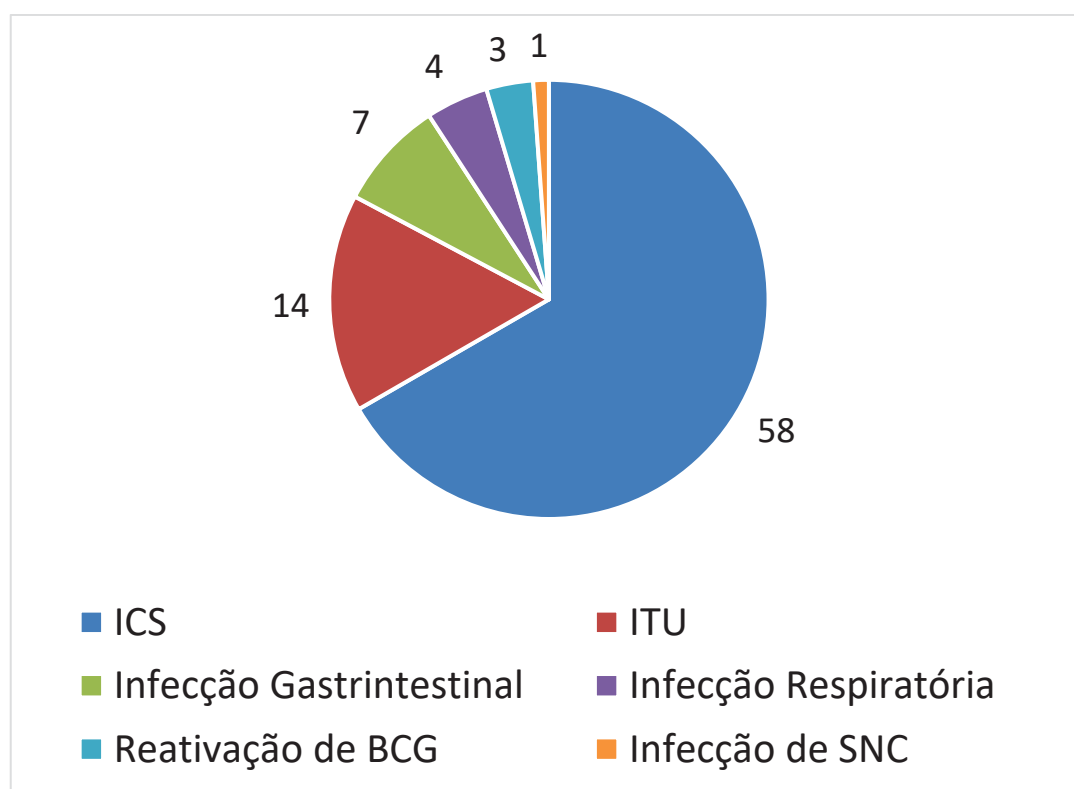
## INFECÇÃO BACTERIANA

Infecção bacteriana foi observada em 79 pacientes, sendo ICS a mais frequente, estando presente em 58 indivíduos (73,4%). Não houve casos 4.2.1 confirmados de infecção de pele e partes moles. A FIGURA 10 demonstra a distribuição das doenças bacterianas de acordo com o sítio de infecção.

Entre ICS, ITU e infecção respiratória foram identificados 124 patógenos. A distribuição destes patógenos por sítio de infecção pode ser observada na FIGURA 11.

As bactérias mais frequentemente identificadas em ICS e ITU estão demonstradas nas FIGURAS 12 e 13, respectivamente.

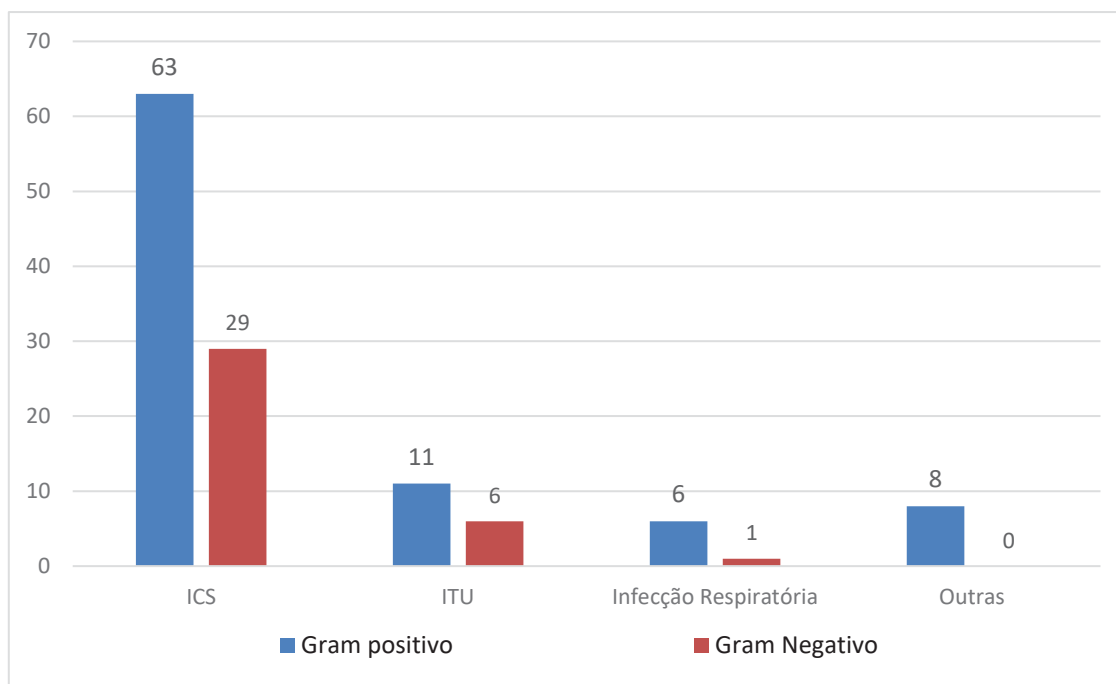
FIGURA 10 – DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS POR LOCALIZAÇÃO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

Legenda: ICS, infecção de corrente sanguínea; ITU, infecção do trato urinário; BCG, bacilo Calmette-Guérin; SNC, sistema nervoso central.

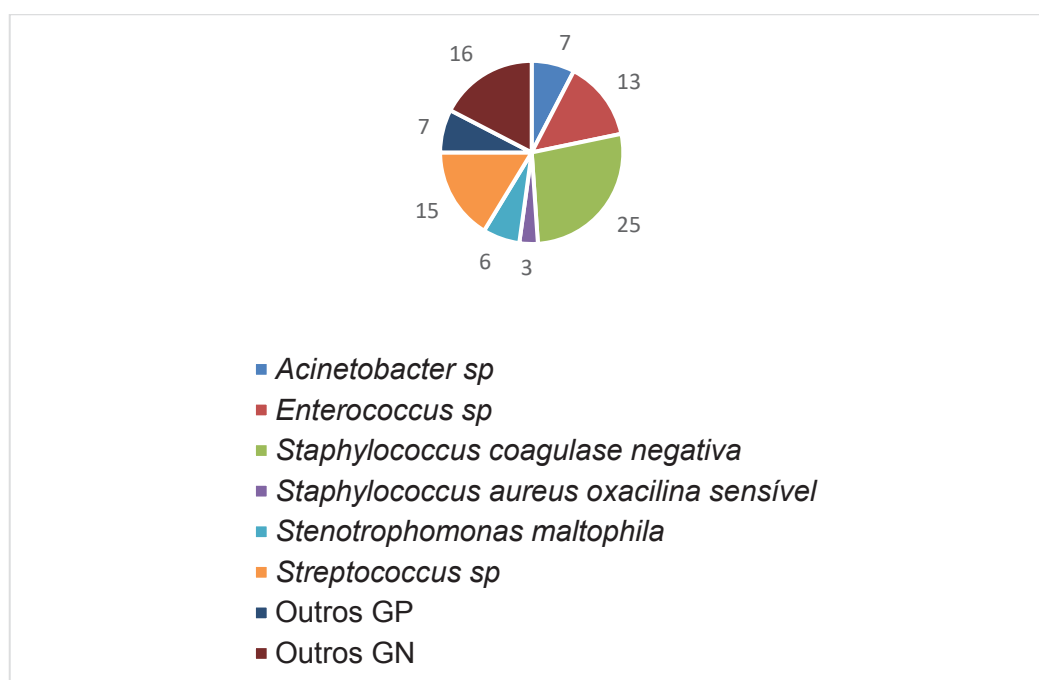
FIGURA 11 – DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS POR SÍTIO E TIPO DE PATÓGENO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

Legenda: ICS, infecção de corrente sanguínea; ITU, infecção do trato urinário.

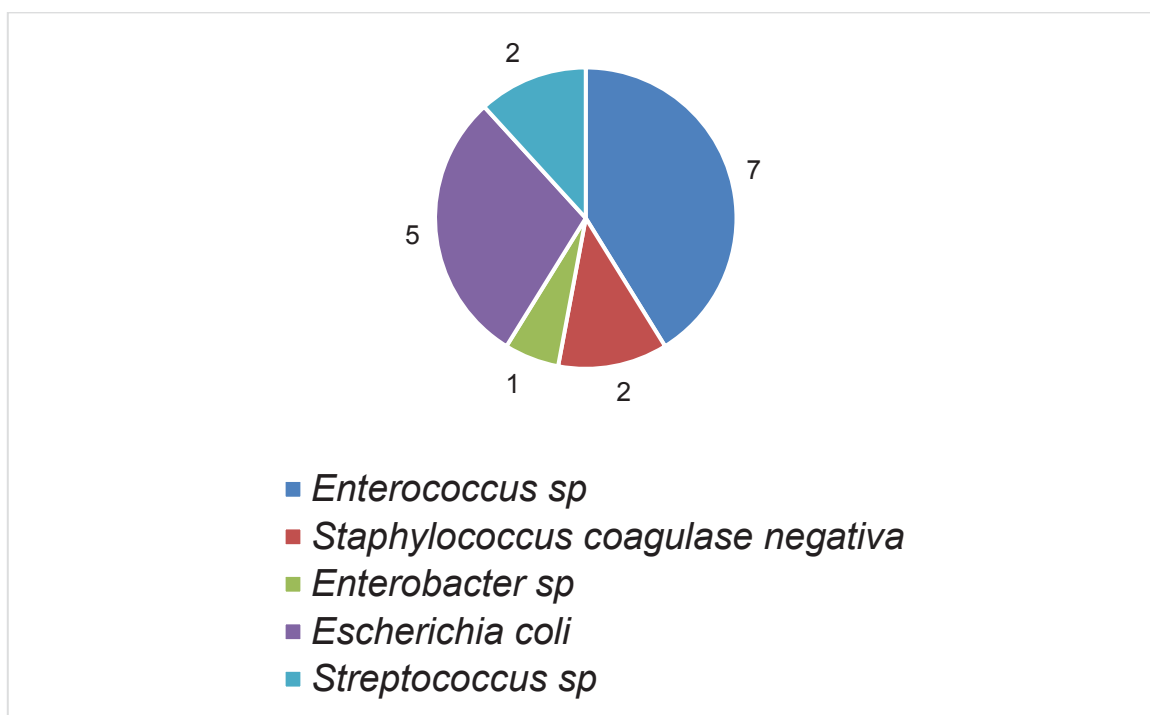
FIGURA 12 – DISTRIBUIÇÃO DAS BACTÉRIAS MAIS FREQUENTEMENTE IDENTIFICADAS NAS ICS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

Legenda: ICS, infecção de corrente sanguínea; GP, gram-positivo; GN, gram-negativo.

FIGURA 13 – DISTRIBUIÇÃO DAS BACTÉRIAS MAIS FREQUENTEMENTE IDENTIFICADAS NAS ITU EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).  
Legenda: ITU, infecção do trato urinário.

Quando analisadas as características do hospedeiro e do transplante em relação à presença de infecção bacteriana, observa-se que, com relação à fonte de células do transplante, há maior frequência de infecção bacteriana em pacientes submetidos a transplante de células de SC, com diferença estatisticamente significativa (MO, n=62, 24,4% versus SC, n=16, 47% com  $p=0,005$ ), como observa-se na TABELA 4.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS À TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(continua)

**N = 292**

		Infecção Bacteriana		p
		Não	Sim	
		n=213 n(%)	n=79 n(%)	
<b>Sexo</b>	Masculino (n=194)	147 (75,7)	47 (24,3)	0,128
	Feminino (n=98)	66 (67,3)	32 (32,7)	

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO BACTERIANA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(conclusão)

**N = 292**

		Infecção Bacteriana		p
		Não n=213 n(%)	Sim n=79 n(%)	
<b>Idade</b>	Lactente (n=34)	21 (61,7)	13 (38,3)	0,068
	Pré-escolar (n=50)	35 (70)	15 (30)	
	Escolar (n=139)	111 (80)	28 (20)	
<b>IMC</b>	Adolescente (n=69)	46 (66,6)	23 (33,4)	0,114
	Baixo IMC para idade (n=30)	18 (60)	12 (40)	
	Eutrofia (n=170)	122 (71,7)	48 (28,3)	
	Sobrepeso (n=46)	39 (18,3)	7 (77,7)	
<b>Doença de base</b>	Obesidade (n=46)	34 (74)	12 (26)	0,217
	Doenças malignas (n=75)	59 (78,6)	16 (21,4)	
	Falências medulares (n=154)	114 (74)	40 (26)	
	Imunodeficiência (n=53)	33 (62,2)	20 (37,8)	
<b>Tipo de transplante</b>	EIM (n=10)	7 (70)	3 (30)	0,231
	Aparentado (n=126)	87 (69)	39 (31)	
	Não aparentado (n=166)	126 (76)	40 (24)	
<b>Doador</b>	Irmão compatível (n=65)	45 (69,2)	20 (30,8)	0,445
	Doador alternativo (n=227)	168 (74)	59 (26)	
<b>Células do transplante*</b>	MO (n=254)	192 (75,6)	62 (24,4)	<b>0,005</b>
	SC (n=34)	18 (53)	16 (47)	
<b>Condicionamento</b>	Mieloblático (n=138)	99 (71,7)	39 (28,3)	0,693
	Intensidade reduzida (n=154)	114 (74)	40 (26)	
<b>Presença de mucosite</b>	Sim (n=271)	197 (72,6)	74 (27,4)	1,000
	Não (n=21)	16 (76,2)	5 (23,8)	
<b>Presença de DECHa **</b>	Sim (n=69)	50 (72,5)	19 (27,5)	1,000
	Não (n=212)	152 (72)	60 (28)	

FONTE: O autor (2020).

Legenda: IMC, índice de massa corpórea; EIM, erros inatos do metabolismo; MO, medula óssea; SC, sangue de cordão; DECHa, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

\* foram excluídos da tabela pacientes submetidos a transplante de sangue periférico e MO + SC. \*\* Análise de 281 pacientes avaliáveis para DECH (Excluíram-se aqueles em que não houve pega neutrofílica (n=11)).

## INFECÇÃO VIRAL

Duzentos e vinte pacientes (75,3%) tiveram diagnóstico de infecção viral, sendo na sua maioria relacionada ao CMV (infecção primária ou reativação), seguida de infecção por vírus respiratórios. A caracterização das infecções está descrita na TABELA 5.

TABELA 5 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

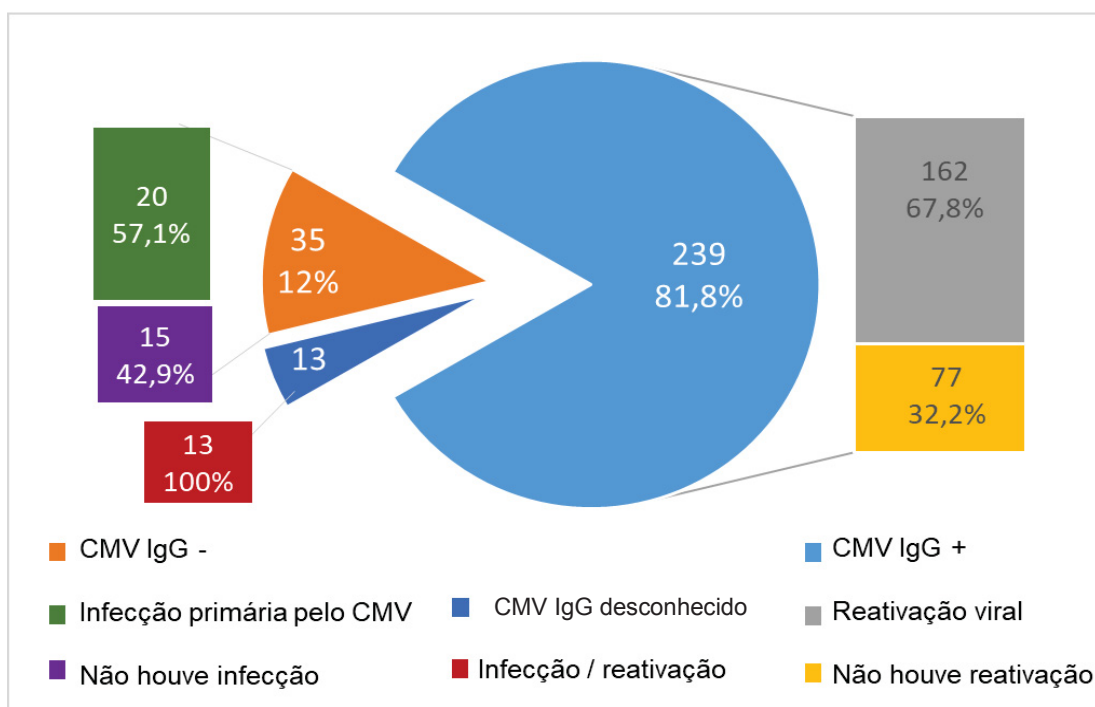
	<b>n = 292</b>
<b>Indivíduos com infecção viral, n (%)</b>	220 (75,3)
<b>Herpes vírus, n (%)</b>	22 (10)
Pneumonite por HHV6	7
Encefalite por HHV6	3
Herpes labial	3
Herpes zoster	3
HSV em LBA	2
HSV em pele	2
Varicela	1
Pneumonite por HHV7	1
<b>Adenovirose disseminada, n(%)</b>	8 (3,6)
<b>Gastroenterite por rotavírus, n(%)</b>	4 (1,8)
<b>Cistite por poliomavírus BK, n (%)</b>	4 (1,8)
<b>EBV, n (%)</b>	
Doença linfoproliferativa	2 (0,9)
- doença provada	1
- doença provável	1
<b>CMV, n (%)</b>	
Sorologia IgG reagente prévia ao transplante	239 (81,8)
- Reativação viral	162 (55,4)
- Não houve reativação	77 (26,3)
Sorologia IgG não reagente prévia ao transplante	35 (12)
- Infecção primária pelo CMV	20 (6,8)
- Não houve infecção	15 (5,1)
Sorologia IgG desconhecida prévia ao transplante	13 (4,4)
- Infecção ou reativação	13 (4,4)
Submetidos a tratamento preemptivo	163 (83,5)
<b>Vírus respiratórios, n(%)</b>	
Infecção respiratória viral	77 (35)

FONTE: O autor (2020).

Legenda: HHV6, Herpes vírus humano tipo 6; HSV, Herpes simplex vírus; LBA, lavado broncoalveolar; HHV7, Herpes vírus humano tipo 7; EBV, Epstein-Barr vírus; CMV, citomegalovírus.

Um total de 239 pacientes (81,8%) apresentou IgG anti-CMV positiva (IgG +) antes do transplante. Desses, 67,8% apresentaram reativação da infecção. Entre os pacientes com sorologia IgG negativa (IgG -) antes do transplante, 57,1% apresentavam infecção primária por CMV. A mediana de tempo de reativação / infecção primária foi de 34 dias (IIQ 4-98 dias). Tais informações são ilustradas na FIGURA 14.

FIGURA 14 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO PRIMÁRIA PELO CMV E REATIVAÇÃO DE CMV EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



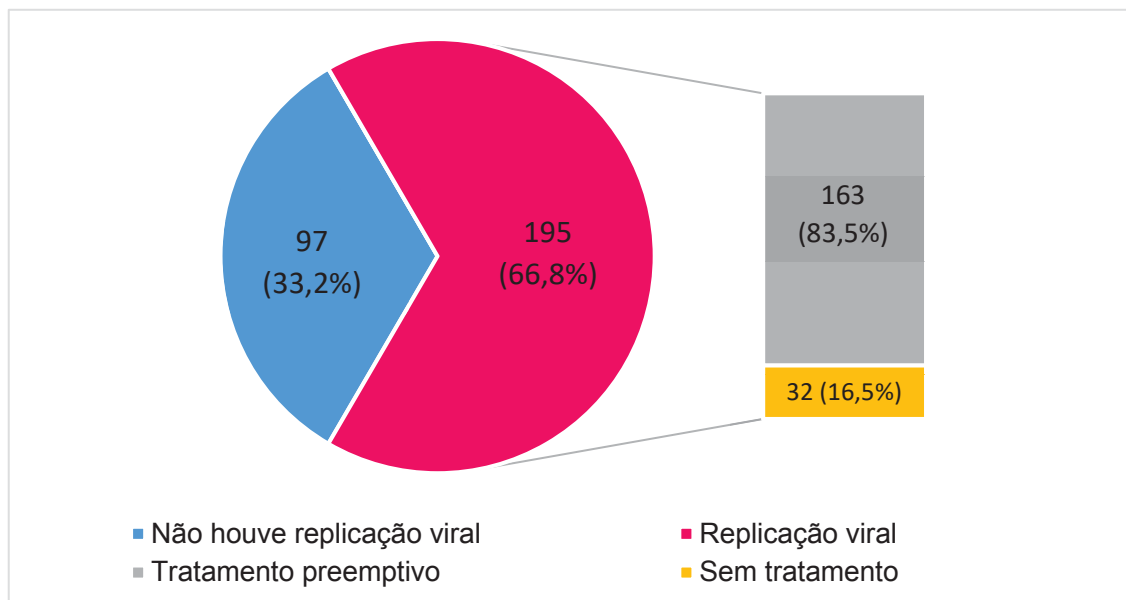
FONTE: O autor (2020).  
Legenda: CMV, citomegalovírus.

Dos 20 pacientes que apresentaram infecção primária pelo CMV, 17 (85%) tiveram doador CMV IgG reagente e dentre os 162 indivíduos com reativação viral, 111 (68,5%) doadores eram CMV IgG reagente.

Cento e noventa e cinco pacientes (66,8%) apresentaram evidências laboratoriais de replicação viral (infecção primária ou reativação) e 83,5% destes (163/195) receberam terapia preventiva, como observado na FIGURA 15. No

entanto, nenhum dos pacientes apresentou doença por CMV, observada no momento da assistência.

FIGURA 15 – PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PREEMPTIVO



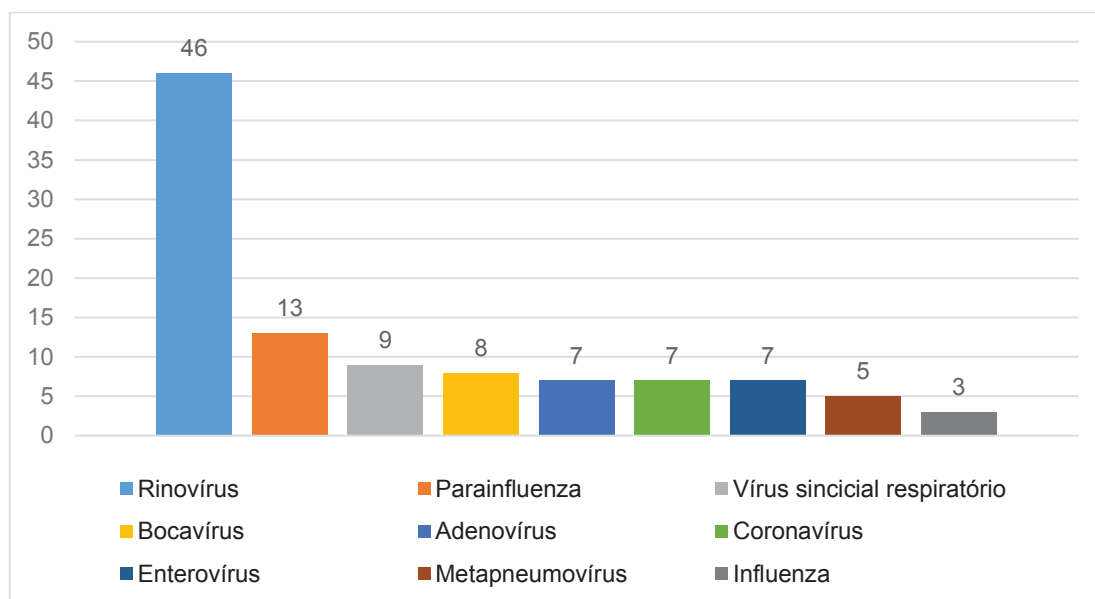
FONTE: O autor (2020).  
Legenda: CMV, citomegalovírus.

Com relação à infecção respiratória viral, 77 pacientes (35%) tiveram algum tipo de vírus detectado em aspirado de nasofaringe, com um total de 109 exames positivos, sendo mais frequente o rinovírus, com 46 casos (42,2%), seguido por parainfluenza (11,9%) e vírus sincicial respiratório (8,2%). A mediana de tempo pós-transplante até o diagnóstico destas infecções foi de 20 dias (IIQ 0-96 dias). A distribuição dos vírus identificados é apresentada na FIGURA 16.

Quando comparadas as características dos pacientes e dos transplantes à presença de infecção viral, observa-se uma frequência significativamente maior de infecção viral em transplantes não aparentados (136/82% versus 84/66,7%;  $p=0,004$ ). Também se observa diferença estatisticamente significativa para o desfecho infecção viral quando o doador era alternativo ( $n=185$ , 81,5% versus irmão compatível,  $n=35$ , 53,9% e  $p < 0,001$ ) e na presença de DECHa ( $n=63$ , 91,3% versus ausência de DECHa,  $n=157$ , 69% e  $p < 0,001$ ), como descrito na TABELA 6.



FIGURA 16 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO RESPIRATÓRIA VIRAL COM DIAGNÓSTICO POR PCR DE ASPIRADO DE NASOFARINGE EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(continua)

n = 292

		Infecção Viral		p
		Não n=72 n(%)	Sim n=220 n(%)	
<b>Sexo</b>	Masculino (n=194)	50 (25,7)	144 (74,3)	0,568
	Feminino (n=98)	22 (22,5)	76 (77,5)	
<b>Idade</b>	Lactente (n=34)	6 (17,6)	28 (82,4)	0,328
	Pré-escolar (n=50)	9 (18)	41 (82)	
	Escolar (n=139)	36 (25,9)	103 (74,1)	
	Adolescente (n=69)	21 (30,5)	48 (69,5)	
<b>IMC</b>	Baixo IMC para idade (n=30)	10 (33,3)	20 (66,7)	0,225
	Eutrofia (n=170)	39 (33)	131 (77)	
	Sobrepeso (n=46)	15 (32,6)	31 (67,4)	
	Obesidade (n=46)	8 (17,4)	38 (82,6)	
<b>Doença de base</b>	Doenças malignas (n=75)	18 (24)	57 (76)	0,159
	Falências medulares (n=154)	44 (28,6)	110 (71,4)	
	Imunodeficiência (n=53)	7 (13,2)	46 (86,8)	
	EIM (n=10)	3 (30)	7 (70)	

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO VIRAL EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(conclusão)

n = 292

		Infecção Viral		p
		Não n=72 n(%)	Sim n=220 n(%)	
<b>Tipo de transplante</b>	Aparentado (n=126)	42 (33,3)	84 (66,7)	<b>0,004</b>
	Não aparentado (n=166)	30 (18)	136 (82)	
<b>Doador</b>	Irmão compatível (n=65)	30 (46,1)	35 (53,9)	<b>&lt;0,001</b>
	Doador alternativo (n=227)	42 (18,5)	185 (81,5)	
<b>Células do transplante*</b>	MO (n=254)	64 (25,2)	190 (74,8)	0,558
	SC (n=34)	7 (20,6)	27 (79,4)	
<b>Condicionamento</b>	Mieloblático (n=138)	30 (21,7)	108 (78,3)	0,281
	Intensidade reduzida (n=154)	42 (27,3)	112 (72,7)	
<b>Presença de mucosite</b>	Sim (n=271)	71 (26,2)	200 (73,8)	-
	Não (n=21)	1 (4,8)	20 (95,2)	
<b>Presença de DECHa**</b>	Sim (n=69)	6 (8,7)	63 (91,3)	<0,001
	Não (n=212)	55 (31)	157 (69)	

FONTE: O autor (2020).

Legenda: IMC, índice de massa corpórea; EIM, erros inatos do metabolismo; MO, medula óssea; SC, sangue de cordão; DECHa, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

\* foram excluídos da tabela pacientes submetidos a transplante de sangue periférico e MO + SC. \*\* Análise de 281 pacientes avaliáveis para DECH (Excluíram-se aqueles em que não houve pega neutrofílica (n=11).

#### 4.2.3

### INFECÇÃO FÚNGICA

Trinta e seis casos de infecção fúngica foram observados em 35 pacientes. Em 27 (75%), a doença foi causada por fungo filamentoso e, em 9 casos (25%), por levedura. Em relação aos fungos filamentosos, houve 2 diagnósticos de aspergilose pulmonar provada, 12 prováveis, 8 possíveis, 1 caso de aspergilose cerebral provada e outro provável. Três pacientes apresentaram fusariose disseminada; não houve caso de mucormicose no período estudado.

Quando avaliadas as infecções por leveduras, observaram-se 5 infecções por *Candida parapsilosis*, 2 por *C. albicans*, 1 por *Trichosporon asahii* e 1 por *Rhodotorula minuta*. Em um paciente houve identificação de coinfeção por fungo filamentoso (aspergilose pulmonar provada) e levedura (*C.*

*parapsilosis*). A caracterização dos indivíduos com infecção fúngica é descrita na TABELA 7.

TABELA 7 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO FÚNGICA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

	n
<b>Pacientes com infecção fúngica, n</b>	35
<b>Casos de infecção fúngica, n</b>	36
<b>Causa da infecção fúngica, n (%)</b>	
Fungo filamentoso	27 (75)
Levedura	9 (25)
<b>Doença por fungo filamentoso, n (%)</b>	
Aspergilose Invasiva	24 (88,9)
Aspergilose pulmonar provada	2 (7,4)
Aspergilose pulmonar provável	12 (44,4)
Aspergilose pulmonar possível	8 (29,6)
Aspergilose cerebral provada	1 (3,7)
Aspergilose cerebral provável	1 (3,7)
Fusariose	3 (11,1)
<b>Doença por levedura, n (%)</b>	
<i>Candida parapsilosis</i>	5 (55,5)
<i>Candida albicans</i>	2 (22,3)
<i>Trichosporon asahii</i>	1 (11,1)
<i>Rhodotorula minuta</i>	1 (11,1)

FONTE: O autor (2020).

Na comparação das características dos pacientes e dos transplantes em relação à presença de infecção fúngica, observa-se que, no que tange à distribuição entre os doadores, houve maior frequência de infecção fúngica nos casos de doador alternativo (n=32, 14%) versus irmão compatível (n=3, 4,7%), com diferença estatisticamente significativa (p=0,038). Também foi observado este achado no grupo de pacientes em que foram transplantadas células de SC (n=11, 32,3%) versus células de MO (n=24, 9,5%, p < 0,001, e quando na presença de DECHa (n=14, 20,3%) versus DECHa ausente (n=21, 10% quando), com p = 0,015, como pode ser observado na TABELA 8.

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE INFECÇÃO FÚNGICA EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

		n = 292		
		Infecção Fúngica		p
		Não n=257 n(%)	Sim n=35 n(%)	
<b>Sexo</b>	Masculino (n=194)	171 (88,1)	23 (11,9)	1,000
	Feminino (n=98)	86 (87,8)	12 (12,2)	
<b>Idade</b>	Lactente (n=34)	30 (88,2)	4 (11,8)	0,326
	Pré-escolar (n=50)	43 (86)	7 (14)	
	Escolar (n=139)	119 (85,6)	20 (14,4)	
	Adolescente (n=69)	65 (94,2)	4 (5,8)	
<b>IMC</b>	Baixo IMC para idade (n=30)	27 (90)	3 (10)	0,380
	Eutrofia (n=170)	145 (85,3)	25 (14,7)	
	Sobrepeso (n=46)	43 (93,5)	3 (6,5)	
	Obesidade (n=46)	42 (91,3)	4 (8,7)	
<b>Doença de base</b>	Doenças malignas (n=75)	64 (85,3)	11 (14,7)	0,622
	Falências medulares (n=154)	139 (90,5)	15 (9,5)	
	Imunodeficiência (n=53)	45 (84,9)	8 (15,1)	
	EIM (n=10)	9 (90)	1 (10)	
<b>Tipo de transplante</b>	Aparentado (n=126)	116 (92)	10 (18)	0,071
	Não aparentado (n=166)	141 (85)	25 (15)	
<b>Doador</b>	Irmão compatível (n=65)	62 (95,3)	3 (4,7)	<b>0,038</b>
	Doador alternativo (n=227)	195 (86)	32 (14)	
<b>Células do transplante*</b>	MO (n=254)	230 (90,5)	24 (9,5)	<b>&lt;0,001</b>
	SC (n=34)	23 (67,7)	11 (32,3)	
<b>Condicionamento</b>	Mieloblatoivo (n=138)	121 (87,7)	17 (12,3)	1,000
	Intensidade reduzida (n=154)	136 (88,3)	18 (11,7)	
<b>Presença de mucosite</b>	Sim (n=271)	239 (88,2)	32 (11,8)	0,736
	Não (n=21)	18 (85,8)	3 (14,2)	
<b>Presença de DECHa**</b>	Sim (n=69)	55 (79,7)	14 (20,3)	<b>0,015</b>
	Não (n=212)	191 (90)	21 (10)	

FONTE: O autor (2020).

Legenda: IMC, índice de massa corpórea; EIM, erros inatos do metabolismo; MO, medula óssea; SC, sangue de cordão; DECHa, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

\* foram excluídos da tabela pacientes submetidos a transplante de sangue periférico e MO + SC. \*\* Análise de 281 pacientes avaliáveis para DECH (Excluíram-se aqueles em que não houve pega neutrofílica (n=11)).

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DO TCTH E LETALIDADE

Dezessete pacientes evoluíram a óbito nos primeiros 100 dias após o transplante (5,8%), sendo 7 (2,4%) destes nos primeiros 30 dias, como descrito na TABELA 9.

TABELA 9 – TAXA DE LETALIDADE EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

<b>Óbito em até 30 dias, n (%)</b>	Sim	7 (2,4)
	Não	285 (97,6)
<b>Óbito em até 100 dias, n (%)</b>	Sim	17 (5,8)
	Não	275 (94,2)

FONTE: O autor (2020).

Foram analisadas as seguintes características dos pacientes e a relação com o desfecho óbito: sexo, idade, IMC, doença de base, tipo de transplante (aparentado e não aparentado), tipo de doador (irmão compatível e doador alternativo), fonte das células, tipo de condicionamento, presença e grau de mucosite e de DECH agudo, e presença de infecção bacteriana, viral e fúngica.

Dos 17 pacientes que evoluíram a óbito, houve predominância do sexo masculino ( $n=14/7,2\%$  versus  $3/17,3,1\%$ ;  $p=0,191$ ), de faixas etárias pré-escolar e escolar ( $n=5$  cada,  $10\%$  e  $4,6\%$  respectivamente,  $p=0,150$ ) e de IMC eutrófico para a idade ( $n=11$ ,  $6,5\%$ ,  $p=0,911$ ).

A principal classificação de doença de base foi a imunodeficiência ( $n=7/13,2\%$ ,  $p=0,058$ ), sendo que 13 pacientes (76,5%) eram portadores de doenças não malignas. Houve discreta predominância de transplante não aparentado ( $n=9/5,4\%$ ,  $p=0,737$ ) e regime de condicionamento de intensidade reduzida ( $n=9/5,9\%$ ,  $p=0,986$ ).

Destaca-se que a maioria dos pacientes que evoluíram a óbito foram submetidos a transplante de doador alternativo ( $n=16/7\%$ ,  $p=0,284$ ). Em relação à fonte das células, em 10 dos pacientes foi utilizada MO e em 7, SC, com associação estatisticamente significativa a maior mortalidade no segundo grupo ( $p < 0,001$ ). Os indivíduos que foram submetidos a outras fontes de células não evoluíram a óbito nos primeiros 100 dias (em apenas 3 pacientes utilizou-se

células-tronco periféricas e não houve óbito neste grupo). A representação detalhada dos dados encontra-se na TABELA 10.

TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO AO DESFECHO ÓBITO EM ATÉ 100 DIAS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(continua)

		Óbito		p
		Não (n=275) n(%)	Sim (n=17) n(%)	
<b>Sexo</b>	Masculino (n=194)	180 (92,7)	14 (7,2)	0,191
	Feminino (n=98)	95 (96,9)	3 (3,1)	
<b>Idade</b>	Lactente (n=34)	30 (88,2)	4 (11,8)	0,150
	Pré-escolar (n=50)	45 (90)	5 (10)	
	Escolar (n=139)	134 (96,4)	5 (4,6)	
<b>IMC</b>	Adolescente (n=69)	66 (96,7)	3 (4,3)	0,911
	Baixo IMC para idade (n=30)	28 (93,3)	2 (6,7)	
	Eutrofia (n=170)	159 (93,5)	11 (6,5)	
	Sobrepeso (n=46)	44 (95,6)	2 (4,4)	
	Obesidade (n=46)	44 (95,6)	2 (4,4)	
<b>Doença de base</b>	Doenças malignas (n=75)	71 (94,7)	4 (5,3)	0,058
	Falências medulares (n=154)	149 (96,7)	5 (3,3)	
	Imunodeficiência (n=53)	46 (86,8)	7 (13,2)	
	EIM (n=10)	9 (90)	1 (10)	
<b>Tipo de transplante</b>	Aparentado (n=126)	118 (93,7)	8 (6,3)	0,737
	Não aparentado (n=166)	157 (94,6)	9 (5,4)	
<b>Doador</b>	Irmão compatível (n=65)	63 (98,5)	1 (1,5)	0,284
	Doador alternativo (n=227)	212 (93)	16 (7)	
<b>Fonte das células*</b>	MO (n=254)	244 (96,1)	10 (3,9)	<0,001
	SC (n=34)	27 (79,4)	7 (20,6)	
<b>Condicionamento</b>	Mieloblático (n=138)	130 (94,2)	8 (5,8)	0,986
	Intensidade reduzida (n=154)	145 (94,1)	9 (5,9)	
<b>Presença de mucosite</b>	Sim (n=271)	257 (94,9)	14 (5,1)	0,086
	Não (n=21)	18 (85,7)	3 (14,3)	
<b>Grau de mucosite</b>	I (n=51)	48 (94,2)	3 (5,8)	-
	II (n=63)	60 (95,2)	3 (4,8)	
	III (n=129)	121 (93,8)	8 (6,2)	
	IV (n=28)	28 (100)	0 (0)	
<b>Presença de DECHa**</b>	Sim (n=69)	65 (94,2)	4 (5,8)	0,992
	Não (n=212)	199 (93,9)	13 (6,1)	

TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE E DO TRANSPLANTE EM RELAÇÃO AO DESFECHO ÓBITO EM ATÉ 100 DIAS EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

(conclusão)

		Óbito		p
		Não (n=275) n(%)	Sim (n=17) n(%)	
<b>Grau de DECHa</b>	I (n=16)	16 (100)	0 (0)	-
	II (n=28)	26 (92,9)	2 (7,1)	
	III (n=14)	14 (100)	0 (0)	
	IV (n=11)	9 (81,8)	2 (18,2)	

FONTE: O autor (2020).

Legenda: IMC, índice de massa corpórea; EIM, erros inatos do metabolismo; MO, medula óssea; SC, sangue de cordão; DECHa, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.

\* foram excluídos da tabela pacientes submetidos a transplante de sangue periférico e MO + SC. \*\* Análise de 281 pacientes avaliáveis para DECH (Excluíram-se aqueles em que não houve pega neutrofílica (n=11).

Dos 7 óbitos que aconteceram nos primeiros 30 dias pós-TCTH, 4 provavelmente foram associados a infecção (diagnóstico pré-transplante) e os outros 3 a complicações do transplante. Os 10 óbitos que aconteceram entre o trigésimo primeiro e o centésimo dia após o transplante foram associados à presença de complicações infecciosas. Quando correlacionadas as informações sobre presença de infecção (bacteriana, viral ou fúngica) e mortalidade nos primeiros 30 e até 100 dias após o TCTH, somente foi observada associação estatisticamente significativa entre a presença de infecção fúngica e óbito em 100 dias (n=7, 20%,  $p < 0,001$ ), como observado na TABELA 11.

Quando comparadas as taxas de mortalidade relacionadas a cada um dos grupos de doença infecciosa, encontrou-se o seguinte resultado: 4,7% para doenças bacterianas (6/79), 5,9% em virais (13/220) e 20% nas fúngicas (7/35).

Foram analisados os casos de presença de mais de uma infecção (bacteriana e viral, bacteriana e fúngica ou viral e fúngica), observados em 105 pacientes. Destes, 13 (12,4%) evoluíram a óbito em até 100 dias após o transplante. Quando comparados aos casos de óbito na ausência de mais de uma infecção (n=4, 2,1%), houve associação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) com pior desfecho no primeiro grupo.

TABELA 11 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE INFECÇÃO VERSUS ÓBITO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

	Óbito até 30 dias n=7	p	Óbito até 100 dias n=17	p
<b>n = 292</b>				
<b>Casos de infecção bacteriana, n (%)</b>				
Sim (n=79)	2 (2,5)	0,927	6 (7,6)	0,432
Não (n=213)	5 (2,3)		11 (5,2)	
<b>Casos de infecção viral, n (%)</b>				
Sim (n=220)	3 (1,4)	0,065	13 (5,9)	0,911
Não (n=72)	4 (5,6)		4 (5,6)	
<b>Casos de infecção fúngica, n (%)</b>				
Sim (n=35)	1 (2,9)	0,850	7 (20)	<b>&lt;0,001</b>
Não (n=257)	6 (2,3)		10 (3,9)	
<b>Presença de mais de uma infecção, n(%)</b>				
Sim (n=105)	-	-	13 (12,4)	<b>&lt;0,001</b>
Não (n=187)	-		4 (2,1)	

FONTE: O autor (2020).

A presença dos episódios infecciosos foi esquematizada em forma de quadro, para melhor visualização (QUADRO 4).

Foram traçadas curvas de Kaplan-Meier, por meio das quais se avaliou a sobrevida dos indivíduos conforme a ausência ou presença de infecção viral (A), bacteriana (B), fúngica (C) ou múltipla (D). As curvas estão detalhadas na FIGURA 17.

Um total de 105 pacientes (36%) apresentaram mais de um episódio infeccioso (p.e bacteriana e viral, viral e fúngica ou bacteriana e fúngica), e esses pacientes tiveram uma mortalidade mais alta que aqueles com monoinfecção (12,4% versus 2,1%,  $p < 0,001$ ), como exposto na FIGURA 18.



QUADRO 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE ÓBITO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017

Paciente	Doença de base	Transplante	Fonte	Condicionamento	Imunoprofilaxia	D1-7	D8-30	D31-60	D61-100
1	19/06/2010 Osteopetrose	aparentado	mo	BU+CFA+ATG	mtx+csc		25		
2	21/09/2010 Sind. Wiskott Aldrich	não aparentado	sc	BU+CFA+ATG	mtx+csc		20/VR		
3	25/09/2010 SCID	não aparentado	mo	FLU+MEL	mtx+csc	5	14		
4	23/11/2010 Fanconi	aparentado	mo	CFA	mtx+csc		29/HHV	49	
5	22/05/2011 Fanconi	não aparentado	mo	CFA+FLU+ATG	mtx+csc		29/ADV	52	66
6	01/04/2011 Fanconi	não aparentado	mo	CFA+FLU+ATG	mtx+csc	3			
7	07/08/2011 LLA	não aparentado	sc	BU+FLU+MEL+ATG	csc+ctc		13/HHV	45	75
8	20/09/2011 Síndrome de Kostmann	não aparentado	sc	BU+CFA+ATG	csc+ctc		22		
9	18/07/2012 LMA	aparentado	sc	BU+CFA+ATG	csc+ctc		10	17/CMV	82
10	13/07/2012 LLA	não aparentado	sc	CFA+ATG+TBI	csc+ctc		13/VR	45	56
11	25/07/2012 LLA	não aparentado	sc	CFA+ATG+TBI	csc+ctc		26/CMV	33	40
12	19/02/2013 Sind. Wiskott Aldrich	não aparentado	sc	BU+CFA+ATG	csc+ctc		13/CMV		47
13	15/07/2013 Sind. Wiskott Aldrich	aparentado	mo	CFA+FLU+TBI	csc+CFA+MMF		10/CMV	35	41
14	17/02/2014 Sind. Wiskott Aldrich	aparentado	mo	CFA+FLU+TBI	csc+CFA+MMF		26/CMV		96
15	12/02/2017 AAS	aparentado	mo	CFA+FLU+TBI	csc+CFA+MMF		24		
16	14/07/2017 SCID	aparentado	mo	BU+FLU	csc+CFA+MMF	5/VR	8		
17	04/02/2018 Fanconi	aparentado	mo	FLU+ATG+TBI	csc+CFA+MMF		10	48/CMV	79

não houve episódio infeccioso

infecção bacteriana

infecção viral

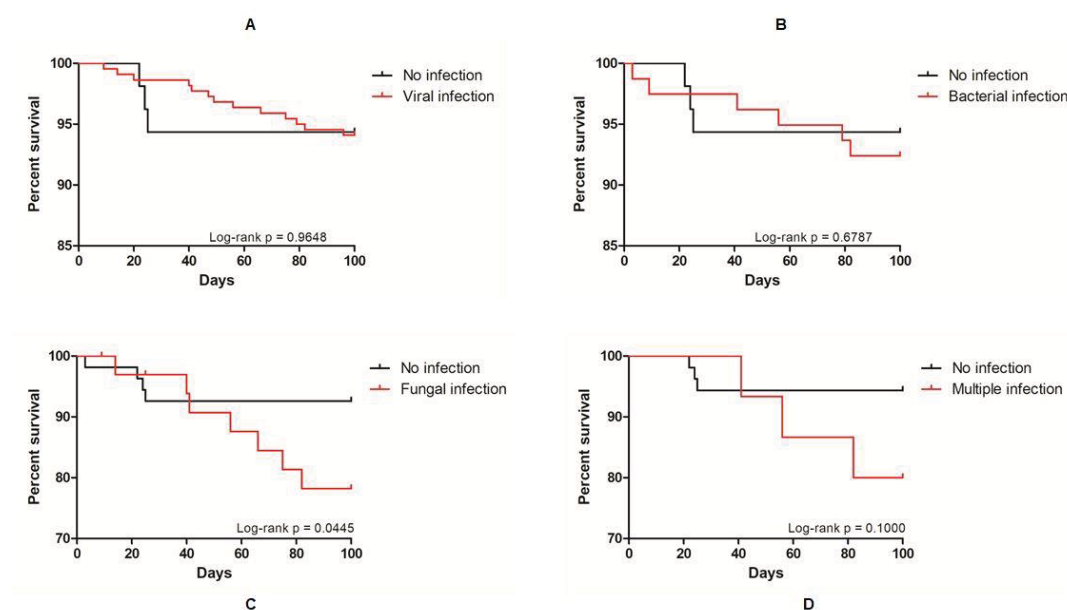
infecção fúngica

óbito

FONTE: O autor (2020).

Legenda: SCID, imunodeficiência combinada grave; LLA, leucemia linfóide aguda; AAS, anemia aplástica severa; mo, medula óssea; sc, sangue de cordão; BU, bussulfano; CFA, ciclofosfamida; ATG, timoglobulina; FLU, fludarabina; MEL, melfalano; TI, irradiação corporal total; mtx, metotrexate; Csa, ciclosporina; CTC, corticoide; MMF, micofenolato mofetil; VR, vírus respiratório; HHV, herpes vírus humano; ADV, adenovírus; CMV,

FIGURA 17 – CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM E SEM INFECÇÃO VIRAL, BACTERIANA, FÚNGICA OU MÚLTIPLA



FONTE: O autor (2020).

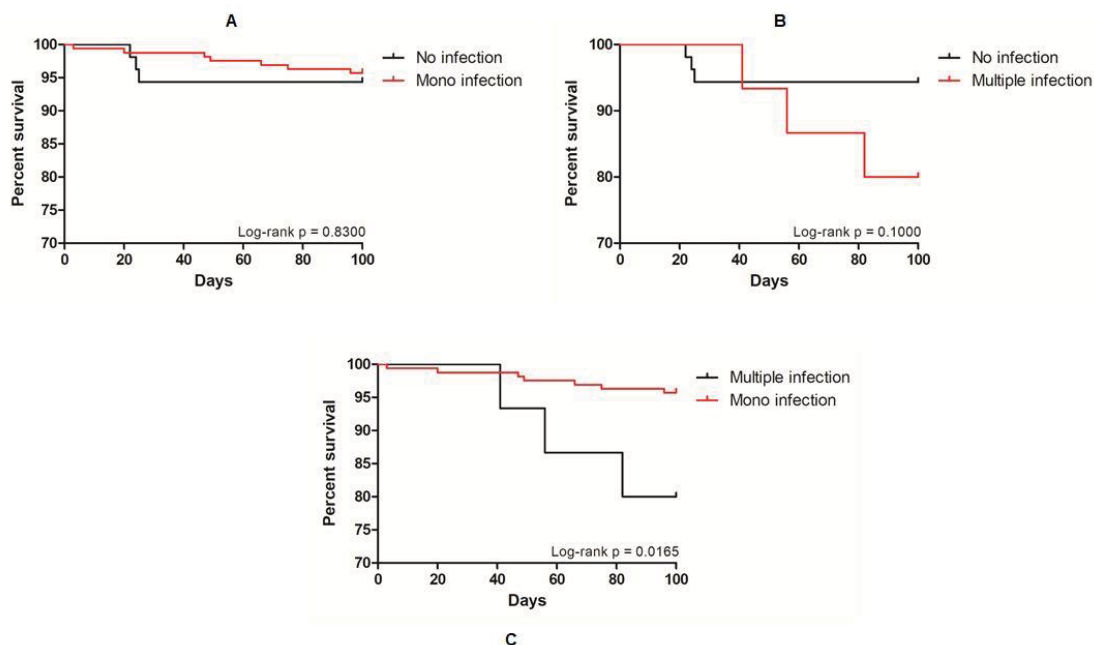
LEGENDA: A: curva de sobrevida na presença e na ausência de infecção viral.

B: curva de sobrevida na presença e na ausência de infecção bacteriana.

C: curva de sobrevida na presença e na ausência de infecção fúngica.

D: curva de sobrevida na presença de mais de uma infecção e em sua ausência.

FIGURA 18 – CURVAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM MONOINFECÇÃO E INFECÇÃO MÚLTIPLA

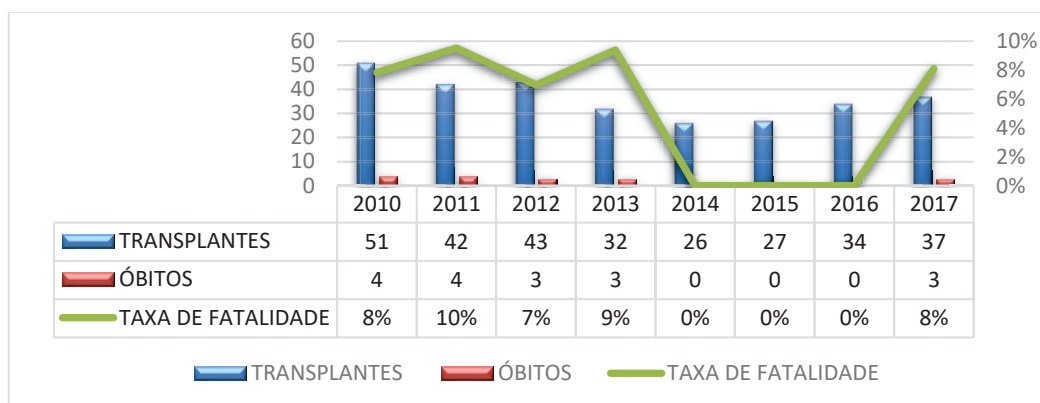


FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: A: curva de sobrevida na presença de um diagnóstico infeccioso (monoinfecção) e em sua ausência. B: curva de sobrevida na presença de mais de um diagnóstico infeccioso (infecção múltipla) e em sua ausência. C: curva de sobrevida na presença de monoinfecção e infecção múltipla.

Na FIGURA 19 estão distribuídas a taxa de fatalidade por ano, que variou entre 0 e 10%. No primeiro quadriênio (2010-2013), a taxa foi de 8,3% (14 óbitos/168 transplantes) e no segundo (2014-2018), de 2,4% (3 óbitos/124 transplantes).

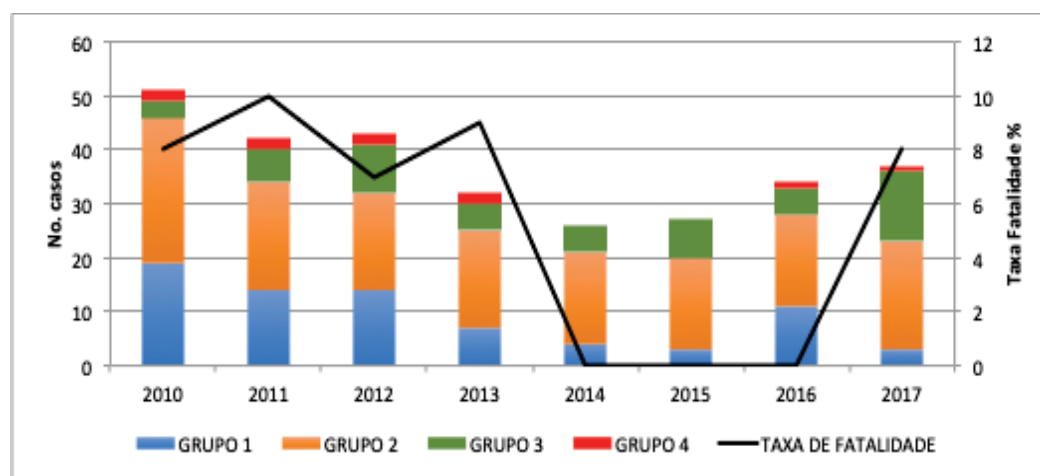
FIGURA 19 – DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS E A TAXA DE FATALIDADE EM CADA ANO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

Nos anos em que não foi registrado óbito em 100 dias, houve redução do número de transplantes realizados, porém sem mudança no perfil de doenças de base (FIGURA 20).

FIGURA 20 – DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS E O DIAGNÓSTICO DE BASE DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH EM CADA ANO EM CRIANÇAS DE ATÉ 14 ANOS SUBMETIDAS A TCTH NO CHC-UFPR ENTRE 2010 E 2017



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Grupos de diagnósticos - Grupo 1: doenças malignas. Grupo 2: falências medulares. Grupo 3: imunodeficiências primárias. Grupo 4: erros inatos do metabolismo.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo se trata de uma coorte retrospectiva em centro único que avaliou as complicações infecciosas de 292 crianças submetidas a TCTH, com predominância do sexo masculino, como já descrito em outro estudo de coorte brasileiro (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003). A mediana de idade dos pacientes é semelhante a de outros trabalhos da literatura, assim como a discreta predominância de crianças eutróficas (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003; HIERLMEIER *et al.*, 2018; KERBY *et al.*, 2018; VAN EYSEN *et al.*, 2017).

No presente estudo, realizou-se a comparação de um grupo de pacientes com diferentes diagnósticos e tipos de transplante, por um período de até 100 dias após o procedimento. Dentre as classificações da doença de base, mais da metade dos pacientes apresentavam o diagnóstico de falências medulares, em sua maioria Anemia de Fanconi. Tal achado se deve ao fato de que o centro no qual se realizou o estudo ser referência internacional para o tratamento desta enfermidade (BONFIM, CARMEM *et al.*, 2016; BONFIM, CARMEM MARIA SALES, 2014). Houve distribuição semelhante entre os regimes de condicionamento mieloablativo e de intensidade reduzida e entre transplantes aparentados e não aparentados. Porém quando analisados doadores alternativos e irmãos compatíveis, houve predominância daqueles, dados semelhantes aos encontrados em coorte publicada recentemente, realizada no Egito, em crianças com doenças malignas submetidas a TCTH entre 2013 e 2017 (YOUSSEF *et al.*, 2019). Já a principal fonte de células transplantadas foi a medula óssea, achado já relatado em coorte pediátrica nacional e estadunidense (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003; RADEVA *et al.*, 2005).

A maioria dos pacientes apresentou mucosite, achado descrito em outro trabalho nacional (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003), e quase metade dos episódios foram de grau III, provavelmente pela maior incidência de pacientes com Anemia de Fanconi. Doença do enxerto contra hospedeiro é uma das principais complicações em pacientes submetidos a TCTH, tendo sido observada a sua forma aguda em 69 pacientes, dois dos quais evoluíram a óbito (3%). DECHa graus III e IV estão associados a uma grande morbimortalidade, e os óbitos geralmente são decorrentes de complicação infecciosa. Em trabalho

retrospectivo turco, Uygun e cols. observaram a presença de DECHa grau III ou maior em 8,4% de crianças submetidas a TCTH, com taxa de sobrevida de 55%. Quando analisados apenas os pacientes com DECHa grau III ou superior, encontrou-se 25 casos (8,5%), dado semelhante ao do estudo citado. No presente trabalho, houve correlação estatisticamente significativa da presença de DECHa com o diagnóstico de infecções virais e fúngicas apenas. Uygun e cols., no trabalho citado encontraram, embora não estatisticamente significativa, uma incidência maior de infecções fúngicas e cistite hemorrágica pelo vírus BK nos pacientes com DECHa. (UYGUN *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes que evoluíram a óbito foi submetida a transplante com doador alternativo (n=16), achado similar ao de Kollins e cols., que descreveram taxas de mortalidade relacionada ao transplante que variam de 10 a 20% em pacientes submetidos a transplantes alogênicos de doador irmão compatível e de 20 a 40% em transplantes de doador alternativo (KOLINS *et al.*, 2011). Um estudo turco observou taxas superiores de MRT em 100 dias, de 5,4% quando doador irmão compatível e 16,6% quando doador alternativo (HAZAR, V *et al.*, 2012). Mais recentemente, no estudo de Zaucha e cols., a mortalidade relacionada ao transplante encontrada foi de 14,8% (ZAUCHA-PRAŽMO *et al.*, 2019).

Em casuística brasileira, foi descrita mortalidade de 30% até o D+100 (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003), e achados dos Estados Unidos, de época semelhante, trazem taxas de 27,5% quando utilizado SC como fonte das células-tronco (RADEVA *et al.*, 2005). Mais recentemente, taxas de mortalidade de 12,5% e 1,6% em 100 dias foram encontradas em dois estudos avaliando indivíduos submetidos a TCTH alogênico (HIERLMEIER *et al.*, 2018; VAN EYSEN *et al.*, 2017). Neste último trabalho, entretanto, as doenças de base mais frequentes foram as malignas e as neoplasias de órgãos sólidos, diferentemente da população do presente estudo, que engloba também imunodeficiências, falências medulares e erros inatos do metabolismo.

Em relação ao desfecho óbito, houve achado estatisticamente significativo apenas com a variável fonte das células, com pior prognóstico no grupo de transplante de células de SC em comparação ao de MO. Este achado é corroborado por outros trabalhos da literatura, os quais relatam maior frequência de complicações e mortalidade no grupo de pacientes submetidos a transplante de células de SC (BRATTON *et al.*, 2008; GOLDSTEIN *et al.*, 2013;

RADEVA *et al.*, 2005). Não houve associação estatisticamente significativa entre transplante de irmão compatível versus doador alternativo. Esta análise estatística pode ter sido prejudicada pelo fato de ter havido somente 1 óbito no primeiro grupo.

Infecção é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população de pacientes submetidos a TCTH (ARDURA, 2018; KOLINS *et al.*, 2011; MORANDO *et al.*, 2010; PASQUINI; COUTINHO, 2013; SCHUSTER *et al.*, 2017; STYCZYŃSKI *et al.*, 2020). No presente estudo apenas 3 pacientes dentre os que evoluíram a óbito não apresentaram diagnóstico infeccioso no período anterior ao transplante. Todos os pacientes do estudo receberam terapia antibacteriana (profilática, empírica ou guiada) no período avaliado, sendo que 27% desenvolveram infecção bacteriana documentada, com maior frequência de infecção de corrente sanguínea, presente em 91%. Houve predominância de agentes gram-positivos em relação aos gram-negativos, como descrito previamente na literatura (BENJAMIN JR. *et al.*, 2002; DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003; KOLINS *et al.*, 2011; SRINIVASAN *et al.*, 2014). Em estudo brasileiro, foi encontrado maior número de hemoculturas positivas para gram-negativos em comparação a gram-positivos, porém com baixa positividade, em população semelhante (DE CASTRO JR.; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003). No que diz respeito ao desfecho infecção bacteriana, foi observada correlação estatisticamente significativa com a fonte de células do transplante com risco maior em pacientes que receberam células de SC.

Setenta e cinco por cento dos pacientes tiveram, em algum momento dos 100 dias pós-transplante, diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção viral. A alta frequência de casos pode ser justificada pelo fato de serem utilizados métodos diagnósticos cada vez mais sensíveis para detecção viral. Rotavírus e poliomavírus BK foram diagnosticados em 4 pacientes cada, e um paciente foi a óbito em cada um destes. Já em relação aos casos de doença disseminada pelo adenovírus, houve 8 pacientes diagnosticados e 2 óbitos. São descritos poucos trabalhos na literatura com avaliação destes vírus em população semelhante, com achado positivo em pequeno número de pacientes, como detalhado neste estudo (MALTEZOU *et al.*, 2000). Nesta coorte, os pacientes eram monitorizados apenas em caso de suspeita clínica.

O monitoramento regular da viremia por EBV não foi realizado durante o período do estudo e a PCR por EBV foi solicitada somente quando o paciente

apresentava sinais e sintomas sugestivos de doença linfoproliferativa ou pertencia a um grupo de alto risco, como transplante de doador alternativo, uso de ATG ou transplante de SC. É possível que o número reduzido de casos da doença linfoproliferativa esteja relacionado a estas medidas, porém a baixa incidência desta enfermidade é corroborada por Bordon e cols., que relataram 3 casos em 80 crianças submetidas a TCTH alogênico, que fizeram investigação seriada com PCR para EBV por um ano após o transplante (BORDON *et al.*, 2012).

Sabe-se que a infecção por CMV é importante causa de morbimortalidade em pacientes submetidos a TCTH, porém o rastreio de sua reativação e tratamento desta população é tema controverso na literatura. Em coorte realizada na França, com 81 crianças submetidas a TCTH alogênico, houve diagnóstico de infecção por CMV em 49,5% dos casos. Neste estudo foi feita monitorização de PCR de CMV a partir da 1ª semana após o transplante. Os autores concluíram que a imunossupressão pode piorar o desfecho da infecção e deve ser reduzida ao menor tempo possível (SEDKY *et al.*, 2014). No presente estudo, houve alta taxa de reativação viral, com casos de infecção primária em pacientes sabidamente suscetíveis antes do transplante. No entanto, nenhum caso de doença por CMV foi detectado.

Em relação às infecções virais do trato respiratório, este trabalho tem resultados semelhantes aos de dados da literatura, com isolamento, principalmente, de rinovírus, influenza e vírus sincicial respiratório, em ordem decrescente de frequência (ARSLAN; DANZIGER-ISAKOV, 2012). Estudo retrospectivo norte-americano observou que as infecções virais respiratórias por vírus sincicial respiratório, adenovírus, influenza e parainfluenza são associadas a maior mortalidade em crianças submetidas a TCTH (LO *et al.*, 2013). Quando analisadas todas as infecções virais em conjunto, foi encontrada correlação estatisticamente significativa com o tipo de transplante, com maior frequência deste tipo de infecção em pacientes com TCTH não aparentado. Este dado alertou a equipe para a necessidade do cuidado com a transmissão dos vírus respiratórios em crianças que estão internadas. Houve 5 óbitos neste grupo.

Infecções fúngicas são causas conhecidas de pior prognóstico no perfil de pacientes do presente estudo (AFTANDILIAN *et al.*, 2016; CESARO *et al.*, 2017; NUCCI *et al.*, 2013). Foram identificados 36 casos de infecção fúngica invasiva, em 35 pacientes (12%). Houve nove casos de infecção por levedura (25% das



infecções fúngicas), sendo 7 por espécies de *Candida spp.* (5 por *C. parapsilosis* e 2 por *C. albicans*), 1 por *Trichosporon asahii*, e 1 por *Rhodotorula minuta*. Estes achados diferem de um estudo americano retrospectivo, que avaliou um período de 15 anos de TCTH pediátrico em centro único (n=318 pacientes), onde predominaram infecções por *Candida spp.* (51%). Porém, no estudo citado, nem todos os pacientes foram submetidos a profilaxia antifúngica primária (SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015), o que pode justificar as altas taxas de infecção por *Candida spp.* Outro estudo tem resultados semelhantes aos da presente pesquisa: em uma coorte multicêntrica do Grupo de Estudo de Transplante de Medula Óssea Pediátrica Turca, publicado em 2018, Hazar e cols. observaram mais episódios de infecções por *Aspergillus spp* quando comparado a *Candida spp* (n=14, 53% vs. 9, 34%), além de 2 casos de mucormicose e 1 caso de infecção por *Fusarium spp* (HAZAR, VOLKAN *et al.*, 2018). No CHC-UFPR, utiliza-se profilaxia antifúngica com azólico (fluconazol) ou equinocandina (micafungina) para estes pacientes, o que contribui para o achado de um menor número de infecções por espécies de *Candida spp*, e maior número relativo de infecções por fungos filamentosos. O uso profilático de posaconazol não foi padronizado na instituição no período e população estudados.

Em estudos prévios, observou-se que as infecções fúngicas estão associadas a aumento da morbimortalidade na população submetida a TCTH, assim como encontrado, com valor estatisticamente significativo, no presente trabalho (KRIENGKAUYKIAT; ITO; DADWAL, 2011; NUCCI *et al.*, 2013).

Apesar de a mortalidade dos pacientes do presente estudo poder ser considerada relativamente baixa, tendo em vista a complexidade clínica das doenças de base das crianças submetidas a tratamento neste centro, o fato de que 20% dos pacientes com infecção fúngica invasiva foram a óbito nos primeiros 100 dias após o transplante, comparados a 3,9% de óbitos no grupo de pacientes sem infecção fúngica, merece atenção especial para intervenções futuras. Tal achado deve ser avaliado mais profundamente, podendo fundamentar a padronização de profilaxia antifúngica contra fungos filamentosos na população estudada, com potencial benefício no desfecho mortalidade.

Esta pesquisa possui algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo de natureza retrospectiva. Este tipo de pesquisa pode ter interferência sobre a acurácia dos dados coletados. Como tentativa de diminuir a chance de viés de coleta, foram avaliados dados provenientes de diversas fontes.



Segundo, a variedade de doenças de base dos indivíduos avaliados apresenta uma amostra populacional bastante heterogênea, não se podendo generalizar os achados do estudo a um subgrupo de doentes em específico.

Terceiro, o tempo acompanhamento pós-transplante foi limitado a 100 dias somente. Optou-se por tal período de seguimento porque, de acordo com a literatura, existe maior chance de complicações infecciosas relacionadas ao TCTH dentro dos 100 primeiros dias pós-transplante. Por este motivo, o Serviço de TCTH do CHC-UFPR objetiva manter seguimento estreito e regular dos indivíduos transplantados neste período. Passados 100 dias do TCTH, é possível que a acurácia dos dados coletados desta amostra populacional seja menor, tendo em vista que existe a possibilidade de retorno dos indivíduos não residentes em Curitiba aos seus municípios de origem, o que dificultaria a coleta de dados relacionados a intercorrências clínicas destes pacientes.

Quarto, a limitação de sensibilidade de métodos usuais de cultura para identificar agentes infecciosos, especialmente bactérias e fungos, assim como dificuldade em obter amostras significativas para identificação do agente etiológico (Ex.: trato respiratório inferior) podem ter levado à sub-identificação de casos de infecções bacterianas e fúngicas. Da mesma forma, limitações de alguns recursos diagnósticos do centro de estudo podem ter reduzido as possibilidades de diagnóstico de complicações infecciosas, principalmente no que se refere a técnicas moleculares.

O estudo também possui pontos positivos. O número de indivíduos avaliados é relevante, sendo esta a maior amostra populacional pediátrica avaliada, até o momento, no contexto de TCTH em Pediatria no Brasil. Além do mais, o tempo período de tempo avaliado na pesquisa, totalizando 8 anos, é um dos maiores já observados na literatura. Por fim, que seja do conhecimento dos autores, esta é a primeira coorte nacional a detalhar as complicações infecciosas e analisar estatisticamente a mortalidade em 100 dias de uma amostra populacional de crianças com doenças hematológicas malignas e não-malignas submetidas a TCTH.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou crianças submetidas a TCTH entre 01 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2017, cuja mortalidade foi de 5,8% nos 100 primeiros dias após o transplante.

Os principais agentes etiológicos infecciosos identificados durante o período de análise foram virais, seguido de bacterianos e fúngicos. A fonte de células para o transplante, o tipo de transplante e de doador e a presença de DECHa foram as variáveis clínico-epidemiológicas que tiveram associação com maior risco de infecção.

A maioria da amostra populacional era composta de indivíduos do sexo masculino, de idade escolar, eutróficos, com falências medulares, que foram submetidos a transplante de medula óssea, de doador alternativo, com condicionamento de intensidade reduzida.

As complicações infecciosas estão relacionadas a maior mortalidade em pacientes pediátricos submetidos a TCTH alogênico, especialmente as infecções fúngicas, assim como a ocorrência de mais de uma infecção no mesmo paciente.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dezessete pacientes evoluíram a óbito nos primeiros 100 dias após o transplante (5,8%), uma mortalidade baixa frente à complexidade dos pacientes. O perfil clínico das infecções está relacionado à mortalidade pós-TMO nesta coorte. Este estudo sugere que o prognóstico no TCTH alogênico é influenciado pela fonte de células-tronco, presença de DECH aguda e complicações decorrentes de infecções por fungos. A análise sugere que o manejo adequado desses fatores tenha potencial de melhorar as taxas gerais de prognóstico em receptores pediátricos alogênicos de TCTH.

## REFERÊNCIAS

AFTANDILIAN, Catherine *et al.* Invasive Fungal Disease in Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, v. 38, n. 7, p. 574–580, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017.

ARDURA, Monica I. Overview of Infections Complicating Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 32, n. 1, p. 65–74, 2018.

ARSLAN, Defne; DANZIGER-ISAKOV, Lara. Respiratory Viral Infections in Pediatric Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Infectious Disease Reports*, v. 14, n. 6, p. 658–667, 12 dez. 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. *Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019)*. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>>.

BENJAMIN JR., D K *et al.* Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*, v. 21, n. 3, p. 227–234, 2002.

BONFIM, Carmem *et al.* Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 22, n. 7, p. 1257–1263, 2016.

BONFIM, Carmem Maria Sales. *Análise das complicações tardias após o transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes com Anemia de Fanconi*. 2014. 108 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, p. 108, 2014.

BORDON, Victoria *et al.* Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein-Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*, v. 16, n. 2, p. 144–150, 2012.

BRATTON, S L *et al.* Lower hospital mortality and complications after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med*, v. 36, n. 3, p. 923–927, 2008.

CESARO, Simone *et al.* Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *European Journal of Haematology*, v. 99, n. 3, p. 240–248, 2017.

COPELAN, Edward A. *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation; the current renaissance. *Blood Reviews*, v. 34, p. 34–44, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.001>>.

DE CASTRO JR., C G; GREGIANIN, L J; BRUNETTO, A L. Clinical and epidemiological analysis of bone marrow transplantation in a pediatric oncology unit. *J Pediatr (Rio J)*, v. 79, n. 5, p. 413–422, 2003.

FERREIRA, Euripides *et al.* Bone marrow transplantation in Brazil. *Human Immunology*, v. 14, n. 3, p. 324–332, 1985.

GLUCKMAN, Eliane *et al.* Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi's Anemia by Means of Umbilical-Cord Blood from an HLA-Identical Sibling. *The New England Journal of Medicine*, n. 321, p. 1174–1178, 1989.

GOLDSTEIN, G *et al.* Analysis of risk factors of cord blood transplantation for children. *Pediatr Blood Cancer*, v. 60, n. 12, p. 2007–2011, 2013.

GRATWOHL, Alois *et al.* One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet Haematology*, v. 2, n. 3, p. e91–e100, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00028-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00028-9)>.

GROLL, Andreas H. *et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*, v. 15, n. 8, p. 327–340, 2014.

HAZAR, V *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity and trends at a pediatric transplantation center in Turkey during 1998-2008. *Turk J Haematol*, v. 29, n. 2, p. 143–149, 2012.

HAZAR, Volkan *et al.* Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group. *Medical Mycology*, p. 1–10, 2018.

HIERLMEIER, S *et al.* Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*, v. 13, n. 10, 2018.

KERBY, E H *et al.* Nutritional risk factors predict severe acute graft-versus-host disease and early mortality in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, v. 65, n. 2, 2018.

KOLINS, J A *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in children. *Crit Care Nurs Clin North Am*, v. 23, n. 2, p. 349–376, 2011.

KRIENGKAUYKIAT, Jane; ITO, James I; DADWAL, Sanjeet S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. *Clinical Epidemiology*, v. 3, p. 175–191, 2011.

LEE, Stephanie J. *et al.* Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biology of*

*Blood and Marrow Transplantation*, v. 21, n. 6, p. 984–999, 2015.

LO, Mindy S. *et al.* The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatric Transplantation*, v. 17, n. 2, p. 133–143, 2013.

MACKALL, C. *et al.* Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplantation*, v. 44, n. 8, p. 457–462, 2009.

MALTEZOU, Helen C. *et al.* Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 19, n. 4, p. 307–312, 2000.

MEARA, Alix O *et al.* Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. n. December 2012, p. 1–8, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

MORANDO, Juliane *et al.* Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. experiência de duas instituições brasileiras. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 5, p. 350–357, 2010.

NUCCI, M. *et al.* Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 19, n. 8, p. 745–751, 2013.

PASQUINI, Ricardo; COUTINHO, Elenaide. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoiéticas. In: ATHENEU (Org.). *Tratado de Hematologia*. São Paulo: [s.n.], 2013. p. 711–729.

PAUW, Ben De *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive. *Clinical infectious diseases*, v. 46, n. 12, p. 1813–1821, 2008.

PINTO, Tyane de Almeida *et al.* Infectious complications in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients - A retrospective clinical and epidemiological cohort study. *Transplant Infectious Disease*, p. 0–1, 2020.

RADEVA, J I *et al.* National estimates of the use of hematopoietic stem-cell transplantation in children with cancer in the United States. *Bone Marrow Transplant*, v. 36, n. 5, p. 397–404, 2005.

SCHUSTER, Mindy G. *et al.* Infections in hematopoietic cell transplant recipients: Results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 4, n. 2, p. 1–7, 2017.

SEDKY, M. *et al.* Cytomegalovirus infection in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A single center experience. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 31, n. 8, p. 743–753, 2014.

SIMMS-WALDRIP, Tiffany *et al.* Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Infectious Diseases*, v. 47, n. 4, p. 218–224, 2015.

SRINIVASAN, A *et al.* Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis*, v. 16, n. 1, p. 90–97, 2014.

STYCZYŃSKI, Jan *et al.* Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: in Leukemia ( ECIL-6 ) guidelines Correspondence : p. 803–811, 2016.

STYCZYŃSKI, Jan *et al.* Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantation*, v. 55, n. 1, p. 126–136, 2020.

SVENBERG, P *et al.* Improved overall survival for pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - A comparison of the last two decades. *Pediatr Transplant*, v. 20, n. 5, p. 667–674, 2016.

THOMAS, E. Donnell. Transplante De Medula Ossea: Uma Revisão Histórica. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, v. 33, n. 3, p. 209, 2000.

TOMBLYN, Marcie *et al.* Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 15, n. 10, p. 1143–1238, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>>.

UYGUN, V *et al.* Outcomes of high-grade gastrointestinal graft-versus-host disease posthematopoietic stem cell transplantation in children. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 44, p. e5242, 2016.

VAN EYSEN, A *et al.* Single-centre experience of allogeneic haemopoietic stem cell transplant in paediatric patients in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*, v. 107, n. 3, p. 232–238, 2017.

WINGARD, John R.; HSU, Jack; HIEMENZ, John W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 25, n. 1, p. 101–116, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Child Growth Standards. *Developmental Medicine & Child Neurology*, v. 51, n. 12, p. 1002–1002, 2009.

YOUSSEF, Ahmed *et al.* Incidence , risk factors , and outcome of blood stream infections during the first 100 days post - pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. n. June, p. 1–11, 2019.

ZAUCHA-PRAŽMO, Agnieszka *et al.* Risk factors for transplant outcomes in children and adolescents with non-malignant diseases following allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Transplantation*, v. 24, p. 374–382, 2019.



## APÊNDICE 1

QUADRO 5 – GRUPOS DE DOENÇAS DE BASE

DOENÇAS MALIGNAS	<p>Doença mieloproliferativa atípica</p> <p>Leucemia bifenotípica</p> <p>Leucemia linfóide aguda (LLA)</p> <p>Leucemia mieloide aguda (LMA)</p> <p>Leucemia mieloide crônica (LMC)</p> <p>Linfoma anaplásico de grandes células T</p> <p>Síndrome mielodiplásica (MDS)</p> <p>Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)</p> <p>Linfoma não Hodgkin</p>
FALÊNCIAS MEDULARES	<p>Anemia aplástica severa (AAS)</p> <p>Anemia diseritropoiética congênita tipo 1</p> <p>Anemia de Fanconi</p> <p>Blackfan Diamond</p> <p>Disqueratose congênita</p> <p>Púrpura amegacariocítica</p>
IMUNODEFICIÊNCIAS	<p>Deficiência de DOCK-8</p> <p>Deficiência na adesão leucocitária III (LAD)</p> <p>Displasia de cartilagem cabelo</p> <p>Doença granulomatosa crônica</p> <p>Imunodeficiência combinada grave (SCID)</p> <p>Imunodeficiência comum variável</p> <p>Linfohistiocitose hemofagocítica</p> <p>Síndrome de Chediak-Higashi</p> <p>Síndrome de hiper IgE</p> <p>Síndrome de hiper-IgE tipo autossômica</p> <p>Síndrome de Kostmann</p> <p>Síndrome de Wiskott Aldrich</p>
EIM	<p>Adrenoleucodistrofia</p> <p>Mucopolissacaridose</p> <p>Osteopetrose</p>

FONTE: O autor (2020).

QUADRO 6 – CLASSIFICAÇÃO DE MUCOSITE

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	Ausência de mucosite.
I	Irritação, dor, eritema.
II	Eritema, úlceras. Aceita alimentação sólida.
III	Úlceras. Requer alimentação líquida.
IV	Impossível alimentação.

FONTE: Ministério da Saúde (2016).

QUADRO 7 – ESTADIAMENTO DA DECHa POR ÓRGÃO

ESTÁGIO	ACHADOS CUTÂNEOS	ACHADOS HEPÁTICOS	ACHADOS INTESTINAIS
+	Exantema maculopapular em <25% da superfície corporal	Bilirrubina: 2-3mg/dl	Diarreia (500-1000mL) persistente e náuseas; crianças 10-19,9 ml/kg/dia
++	Exantema maculopapular em 25-50% da superfície corporal	Bilirrubina: 3-6mg/dL	Diarreia (1000-1500mL) persistente e náuseas; crianças 20-30 ml/kg/dia
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina: 6-15mg/dL	Diarreia >1500mL; crianças >30 ml/kg/dia
++++	Descamação e bolhas	Bilirrubina: >15mg/dL	Dor com ou sem obstrução

FONTE: adaptado de Lee et al. (2015).

QUADRO 8 – GRADUAÇÃO GLOBAL DA DECHa

GRAU/ESTÁGIO	PELE	FÍGADO	INTESTINO	DISTÚRBIO FUNCIONAL
O (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV (com risco de morte)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

FONTE: adaptado de Lee et al. (2015).

QUADRO 9 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PELO EBV

PROVÁVEL	Linfadenopatia significativa, hepatoesplenomegalia ou outras manifestações de órgãos-alvo (sem biópsia de tecido, mas na ausência de outra causa documentada) E detecção sérica de material genético significativa de EBV.
PROVADA	Detecção de ácidos nucleicos do EBV E sintomas e / ou sinais do órgão afetado.

Fonte: adaptado de Styczynski et al. (2016).

## APÊNDICE 2

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ASPERGILOSE INVASIVA

✓ **Provada:**

Histopatologia ou citopatologia de aspirado ou biópsia mostrando hifas septadas e evidências de lesão tissular (por microscopia ou inequivocamente por imagem) com cultura positiva para *Aspergillus* OU Cultura positiva para *Aspergillus sp.*, obtida de procedimento estéril, de um tecido ou líquido normalmente estéril, que tenha alteração compatível com infecção, avaliada clínica ou radiologicamente.

✓ **Provável:**

Um critério do hospedeiro mais 1 critério micológico mais 01 critério clínico maior (ou 2 menores) de um local alterado, compatível com infecção;

✓ **Possível**

Um critério do hospedeiro mais 1 critério micológico OU 1 critério clínico maior (ou 2 menores) de um local alterado, compatível com infecção.

**Critérios micológicos:**

- Exame direto (citologia, microscopia direta ou cultura) em amostras de escarro, LBA, escovado brônquico ou aspirado de nasofaringe OU
- Exame indireto (antígeno galactomanana detectado em plasma, soro, LBA ou SNC).

**Critérios clínicos:**

No QUADRO 10, a seguir, são descritos os critérios clínicos maiores e menores relacionados às definições citadas:

QUADRO 10 – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA

(continua)

MAIOR	MENOR
INFECÇÃO NO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR	
Qualquer sinal na tomografia computadorizada (TC) de tórax: halo, crescente de ar ou cavidade em uma área de consolidação.	1. Sintomas: tosse, dor torácica, hemoptise, dispneia. 2. Atrito pleural. 3. Infiltrado pulmonar inespecífico.

**QUADRO 10 – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA**

(conclusão)

<b>MAIOR</b>	<b>MENOR</b>
<b>SEIOS DA FACE</b>	
Evidência radiológica: erosão óssea ou extensão para estruturas vizinhas, destruição de base do crânio.	1. Sintomas: coriza, obstrução nasal. 2. Ulceração nasal, epistaxe. 3. Edema periorbitário. 4. Dor no maxilar. 5. Lesão necrótica ou perfuração de palato.
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>	
Evidência radiológica: abscesso ou infarto cerebral.	1. Sintomas e sinais focais (incluindo convulsões focais, hemiparesia e paresias de pares cranianos). 2. Alterações mentais. 3. Sinais de irritação meníngea. 4. Alterações no líquido (celular e bioquímica).
<b>INFECÇÃO DISSEMINADA</b>	
Lesões cutâneas papulares ou nodulares sem outra explicação ou infecção em dois sítios não contíguos.	

Fonte: adaptado de Pauw et al. (2018).

### APÊNDICE 3

Artigo publicado no periódico *Transplant Infectious Disease*:

**Infectious complications in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients — A retrospective clinical and epidemiological cohort study.**

Authors: Tyane de Almeida Pinto, Bruno Araújo Jardim, Giovanni Luís Breda, Hugo Manuel Paz Morales, Carmem Bonfim, Sonia Mara Raboni.

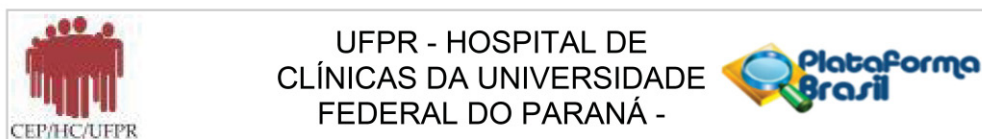
- Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/tid.13369>>.

## APÊNDICE 4

Artigo submetido ao periódico *Pediatric Transplantation*:

**Mortality among pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients: Report from a single center in southern Brazil.**

Authors: Tyane de Almeida Pinto Jardim, Bruno Araújo Jardim, Giovanni Luís Breda, Carmem Bonfim, Sonia Mara Raboni.

**ANEXO 1****PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Epidemiologia de infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

**Pesquisador:** Giovanni Luís Breda

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 78537417.7.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.840.849

**Apresentação do Projeto:**

Trabalho de conclusão de residência.

Coorte retrospectiva

Doenças infecciosas são frequentes em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Doenças fúngicas invasivas (DFI) são a principal causa de mortalidade em crianças e adolescentes em tratamento oncológico, na maioria dos casos, causadas por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Apesar de a profilaxia antifúngica em crianças não estar bem estabelecida, recomendam-se os triazólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) com essa finalidade na população pediátrica. Diante deste contexto, faz-se

necessário comparar essas duas classes principais de drogas – triazólicos e equinocandinas – na população pediátrica a fim de que a melhor e mais segura opção terapêutica seja utilizada como profilaxia antifúngica.

A presente pesquisa é de grande importância social, por abranger um período significativo de experiência de um centro de referência nacional em TCTH em pacientes pediátricos de alta complexidade. Os resultados do presente estudo poderão fornecer subsídios científicos para a discussão sobre a melhor e mais segura opção terapêutica para profilaxia antifúngica em pacientes pediátricos submetidos a TCTH no cenário estudado.

Além de infecções fúngicas, observa-se com frequência coinfeccção com agentes virais e

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

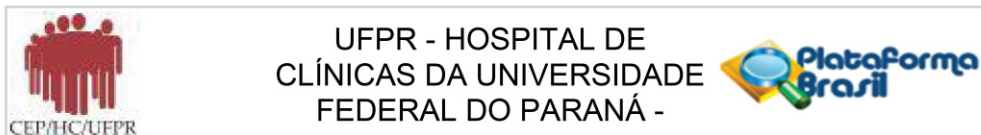
**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br





Continuação do Parecer: 2.840.849

bacterianos com impacto importante na sobrevida dos pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Sucesso da profilaxia;

Epidemiologia de doenças infecciosas na população estudada.

Objetivo Secundário:

Avaliar segurança das medicações;

Comparar mortalidade por todas as causas em 30 e 100 dias;

Avaliar possíveis associações com fatores de risco.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O presente trabalho não apresenta riscos aos pacientes, por tratar-se de estudo retrospectivo com coleta de dados de prontuário, sendo que nenhum paciente será abordado pelos pesquisadores. Os dados coletados não permitirão a identificação dos participantes, mantendo-se o sigilo das informações durante todo o estudo.

Benefícios:

O benefício da pesquisa consiste na criação do perfil dos pacientes menores de 14 anos submetidos a transplante de medula óssea que tenham feito uso de profilaxia antifúngica entre os anos de 2010 e 2017, além do conhecimento do perfil epidemiológico das doenças fúngicas invasivas na população estudada. Serão avaliadas também a eficácia e segurança da micafungica e fluconazol durante a profilaxia de infecções fúngicas invasivas nesta população. A partir destes dados, será possível avaliar o impacto de cada estratégia e otimização da terapêutica utilizada.

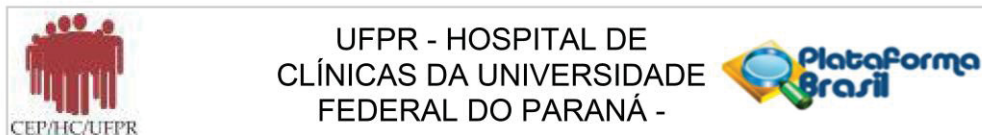
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda para mudança de título para : Epidemiologia de infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Pela necessidade de ampliar a coleta de dados, tendo em vista que as coinfeções bacterianas e virais são frequentes na população estudada, além das fúngicas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicitam dispensa já que Serão utilizados apenas os dados coletados dos prontuários de todos os pacientes com idade inferior a 14 anos, atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.840.849

entre os anos de 2010 e 2017. Deste modo, não será necessário o recrutamento de pacientes para a pesquisa. Não havendo, portanto, risco mínimo de quebra de sigilo.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1177190_E1.pdf	09/07/2018 19:36:56		Aceito
Outros	emenda.pdf	09/07/2018 19:35:21	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	Correcao_pendencia.pdf	07/11/2017 19:08:06	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_Projeto_Apos_Correcao_Pendencia CEP.pdf	07/11/2017 19:04:34	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf	05/10/2017 11:21:56	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	check_list.pdf	05/10/2017 11:20:28	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Projeto.pdf	03/10/2017 22:09:13	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	03/10/2017	Tyane de Almeida	Aceito

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

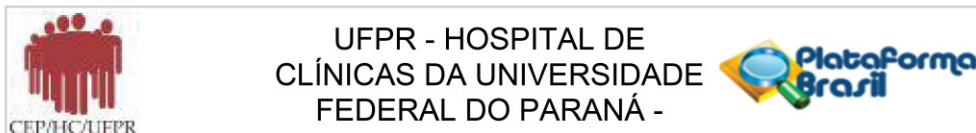
**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.840.849

Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	22:05:27	Pinto	Aceito
Outros	concordancia_das_unidades_e_servicos_envolvidos.pdf	03/10/2017 22:05:02	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	declaracao_de_ausencia_de_custos.pdf	03/10/2017 22:04:14	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	qualificacao_de_todos_os_pesquisadores.pdf	24/09/2017 21:07:43	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	encaminhamento_ao_cep.pdf	24/09/2017 21:07:11	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	declaracao_de_uso_especifico_do_material.pdf	24/09/2017 21:06:45	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	declaracao_de_tornar_publicos_os_resultados.pdf	24/09/2017 21:05:33	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	declaracao_de_orientacao.pdf	24/09/2017 21:04:58	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	24/09/2017 21:04:13	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_utilizacao_dos_dados_de_arquivos.pdf	24/09/2017 21:03:01	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_do_termo_de_consentimento.pdf	24/09/2017 21:02:37	Tyane de Almeida Pinto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.pdf	24/09/2017 21:02:12	Tyane de Almeida Pinto	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 23 de Agosto de 2018

**Assinado por:**  
**maria cristina sartor**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br